

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BG.

ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

Patent Number: JP4334357
Publication date: 1992-11-20
Inventor(s): HOSODA AKIHIKO; others: 06
Applicant(s): FUJIREBIO INC
Requested Patent: JP4334357
Application Number: JP19910128256 19910502
Priority Number(s):
IPC Classification: C07C233/57 ; A61K31/445 ; A61K31/495 ; A61K31/55 ; C07C49/35 ; C07C69/74 ; C07C69/757 ; C07C271/38 ; C07C317/24 ; C07C317/44 ; C07D205/04 ; C07D207/16 ; C07D207/48 ; C07D211/60 ; C07D211/62 ; C07D211/96 ; C07D223/06 ; C07D225/02 ; C07D243/04 ; C07D401/06 ; C07D413/06 ; C07D417/06
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity-inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.

CONSTITUTION: A compound of formula I [X is COR<1>, CO2R<2>, SO2R<3>, etc., (R<1>-R<3> are H, 1-15C hydrocarbon, etc.); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue,-D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.); n is 0,1; C is -OR<9>, -N(R<10>)(R<11>) (R<9> is 1-10C hydrocarbon; R<10>, R<11> can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzyloxycarbonylpiperidine-2-carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E<2>-(W)n-C(E<2> is the same as E<1>) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30 deg.C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BG

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-334357

(43)公開日 平成4年(1992)11月20日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 07 C 233/57		7106-4H		
A 61 K 31/415	AAM	7252-4C		
31/495		7252-4C		
31/55		7252-4C		
C 07 C 49/35		7330-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 8(全 59 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平3-128256	(71)出願人	000237204 富士レビオ株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目7番1号
(22)出願日	平成3年(1991)5月2日	(72)発明者	細田 昭彦 東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レビオ株式会社内
		(72)発明者	田辺 直子 東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レビオ株式会社内
		(72)発明者	中山 敬英 東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レビオ株式会社内

最終頁に統く

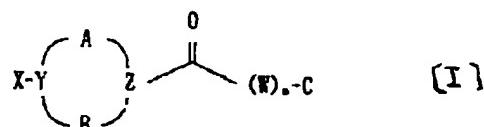
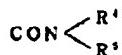
(54)【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻害するアシル誘導体を提供する。

* 【構成】 一般式〔I〕で表わされる酵素阻害作用を有するアシル誘導体。

*

式中XはCOR¹, CO₂R², SO₂R³,

を表わし、Y, Zは同一もしくは相異なってメチレン基又は空素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす(具体的には、X A Z Bで表わされる環はビペリジン、ピロリジン、アゾチジノン、ピペラジン、ホモピペラジ

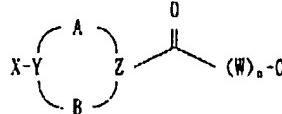
ン、8-アザシクロオクタン等の環である)。又WはN端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、nは0又は1である。CはOR⁰又は-N(R¹)⁰(R¹)¹を表わす。)

【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用がいっそう増強された化合物であり抗痴呆剤特に抗健忘症剤としての効果が期待される。

1

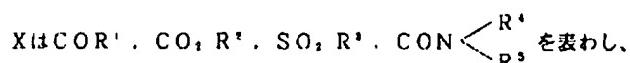
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



で表わされる化合物

式中



R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は不饱和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチレン基又は空素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。Wはアミノ酸残基又は $-D-C(O)-$ を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4~6の飽和又は不饱和炭化水素環、又は $-C(R^6)(R^7)-N(R^8)-$ を表わす。 R^6, R^7, R^8 は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また $-C(R^6)(R^7)-N(R^8)-$ は一体となって4から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のアシル誘導体。

【請求項2】 前記化1において、Cが $-O-R^1$ であるアシル誘導体。

【請求項3】 前記化1において、Cを構成する R^1 が炭素数1から10の直鎖状、若しくは分岐鎖状の飽和炭

* 【化1】

*

2

※化水素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

【請求項4】 前記化1において、R⁹がメチル基、エチル基、t-ブチル基である請求項1、請求項2又は請求項3記載のアシル誘導体。

【請求項5】 前記化1において、Cが $-N(R^{10})(R^{11})$ であるアシル誘導体。

【請求項6】 $-N(R^{10})(R^{11})$ が一体となって4から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のアシル誘導体。

【請求項7】 $-N(R^{10})(R^{11})$ がピロリジン、チアゾリジン、2-ホルミル-ピロリジン、4-ホルミル-チアゾリジン、2-ホルミル-アゼチジン、アゼチジン、ビペリジン、モルホリン又はチオモルホリンである請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

【請求項8】 前記化1において、Y、A、Z及びB¹を以って形成される環状構造が3から8員環である請求項1記載のアシル誘導体。

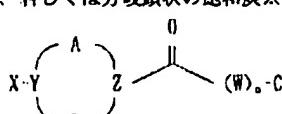
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はプロリルエンドペプチダーゼ(Prolyl endopeptidase—以下“P E P”と略称する。)活性阻害作用を有する一般式

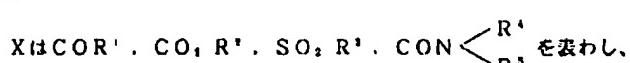
【0002】

【化1】



で表わされる化合物

式中



【0003】 R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は

不饱和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化

3

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチル基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

〔0004〕Wはアミノ酸残基又は-D-CO-を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4~6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は-C(R⁴)(R⁷)-N(R⁸)-を表わす。

[0005] R^6 , R^7 , R^8 は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表す。また $-C(R^6)$ (R^7) $-N(R^9)$ は一体となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

(0 0 0 6) n は 0 又は 1 である。

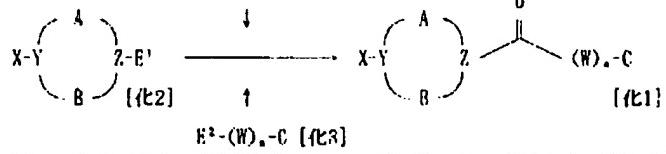
〔0007〕Cは-OR⁹、-N(R¹⁰)(R¹¹)を表わし、R⁹は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす。R¹⁰及びR¹¹は一体となって置換されていても良い環基を有する。表示されるアシル誘導体に関する。

[0008]

【従来の技術】 P E P は、パソブレシンの如き、プロリジンをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。一方、パソブレシンは脳内において、パソブレシンを(脳内に)投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され (*Nature*, 212, 1484 (1966))、その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、P E P を阻害させるか、あるいは、脳内のパソブレシンを直接与えるかの方法を探用することができる。近年、パソブレシンの関与した健忘症(反応性)

(卷之三)

締合剤



〔0015〕(式中、E¹ 又は E² は同一又は相異なつて水素原子又はカルボキシル基を表わし、A, B, C, W, X, Y, Z 及び n は前記と同じである。) 本反応は、前記式化 2 で表わされる化合物と前記式化 3 で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式化 1 で表わされる化合物を製造するものである。

〔0016〕本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキシカルボニル)-アセチジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アセチジン-2-カル

* 忘症改善にあたっては、パソブレシンの製剤化の困難性、入手の容易さ、生体内の安定性の理由から PEP を阻害させる効果を有する化合物を開発することが盛んに行なわれている。この阻害を示す化合物としては例えば、ONO-1603 (特開平1-156957) , Cbz-P_{ro}-Prolinal (日本農芸化学会誌58 (No. 11), 1147 (1984)) , KNP-057 (日薬理誌94, 223 (1989)) など。ピロリジン骨格あるいはチアゾリジン骨格を有する化合物が知られている。

10 知られている。
【0009】さらに、PEP阻害を示す化合物にはHIV合胞体形成抑制作用を有することも報告されており（特開平2-124818）、抗HIV剤としての可能性も示唆されている。

{0010}

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来知られている前記ピロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、P E P活性阻害作用を有するものの、未だ十分な臨床上の効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

20 導体の開発が望まれている。

[0011]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、P E P活性阻害剤の活性増強を目的とし、鋭意研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いP E P活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0012】本発明化合物は、抗健忘剤、脳循環改善剤、抗HIV剤、PEP活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシリル誘導体に関するものである。

30 【0013】以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

{0014}

[1:2]

ポン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ビロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、L-1-(シクロペンチルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(L-ブトキシカルボニル)-ビ

7

ヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-フェノキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジクロロ-ペニジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,6-ジクロロ-ペニジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3,4-ジクロロ-ペニジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジフルオロ-ペニジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(3-エトキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-3-(オクチルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(アリルオキシカルボニル)-シクロオクタノカルボン酸、トランス-5-(ネオペンチルオキシカルボニル)-シクロオクタノカルボン酸、L-1-(メタンスルホニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(メタンスルホニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(エタンスルホニル)-ビロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンゼンスルホニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(トリフルオロメタノスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(シクロヘキサンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ナフタレン-1-スルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ヘプタン-1-スルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェノキシプロパンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(5-ヘキセンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロロベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-シアノベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-メトキシベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(E-3-フェニル-2-プロパンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロパンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フェニルブタノスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニルチオプロパンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(シンナミルスルホニル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-1-(E-3-フェニル-2-プロパンスルホニル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-1-(ナフタレン-

ル) - ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-メトキシ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フェニルチオアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(5-フェニルベンタノイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ベンザルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-クロロベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-アミノベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-シアノベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェノキシベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-チオフェンカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ニコチノイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(イソニコチノイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ビラジン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ベンジルオキシカルボニル)-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル)-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-メトキシ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェノキシ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-

(2-シアノ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-トリフルオロメチル-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ベンジルオキシ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-(3-ビリジル)-アクリロイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ジフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フェノキシアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-アミノブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-(N-フェニル-アミノ)-ブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-1-(シンナモイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、L-1-(1-ナフトイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-フェニルブチリル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、(L)-1-(フェノキシアセチル)-ホモビペリジン-3-カルボン酸、(L)-1-(フェニルチオアセチル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、トランス-3-(シクロヘキシルアセチル)-シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(シクロヘキサンカルボニル)-シクロベタンカルボン酸、トランス-3-(チオフェン-2-カルボニル)-シクロベタンカルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(シナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(2-クロロ-シンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(1-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(シナモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(2-クロロ-シンナモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(1-ナフトイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(2-ナフトイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(シナモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(2-クロ

II

酸、1-(N-(2-シアノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-シアノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-シアノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-フェニルエチル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-フェニルプロピル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(1-フェニルブチル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-アリルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-シンナミルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-シクロベンチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-ブロモフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-メトキシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-メトキシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-メトキシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-ニトロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-ニトロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(9-フルオレニルメチル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,4ジクロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,4ジフルオロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,6ジフルオロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ビロリジンカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ビペリジンカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(モルホリンカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-

13

モイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-プロモフェニル)カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-メトキシフェニル)カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジル)カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル) - シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ブロムフェニル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジル-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-ベンジル-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-クロロ-ベンジル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(3-クロロ-ベンジル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(4-クロロ-ベンジル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-シンナミルカルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-フェニルカルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク

15

シベンジルオキシカルボニル) - ピペリジン、4-
(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピ
ペリジン、4- (2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシカル
ボニル) - ピペリジン、4- (3, 4-ジクロロ-ベ
ンジルオキシカルボニル) - ピペリジン、4- (2, 4
-ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピペリジ
ン、4- (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)
- ピペリジン、4- (クロチルオキシカルボニル) - ピ
ペリジン、L-3- (t-ブトキシカルボニル) - ホモ
10 ピペリジン、L-3- (クロチルオキシカルボニル) - ホ
モピペリジン、L-4- (ネオペンチルオキシカルボ

17

ホモビペラジン、1- (アリルオキシカルボニル) - ホモビペラジン、1- (3-クロロベンジルオキシカルボニル) - ホモビペラジン、1- (シンナミルオキシカルボニル) - ホモビペラジン、1- (1-ナフチルオキシカルボニル) - ホモビペラジン、1- (エトキシカルボニル) - 1, 5- ジアザ-シクロオクタン、1- (シクロヘキシルオキシカルボニル) - 1, 5- ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 5- ジアザ-シクロオクタン、1- (3-プロモベンジルオキシカルボニル) - 1, 5- ジアザ-シクロオクタン、1- (プロピルオキシカルボニル) - 1, 4- ジアザ-シクロオクタン、1- (アリルオキシカルボニル) - 1, 4- ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 4- ジアザ-シクロオクタン、1- (2-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1, 4- ジアザ-シクロオクタン、L-2- (メタンスルホニル) - アゼチジン、3- (メタンスルホニル) - アゼチジン、3- (エタンスルホニル) - アゼチジン、L-2- (ベンゼンスルホニル) - アゼチジン、L-2- (シクロベンタノスルホニル) - ピロリジン、L-2- (2-メチルベンゼンスルホニル) - ピロリジン、L-3- (ベンゼンスルホニル) - ピロリジン、L-2- (ブタンスルホニル) - ピロリジン、L-2- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピロリジン、L-3- (ベンズルホニル) - ピロリジン、4- (メタンスルホニル) - ピロリジン、4- (ベンゼンスルホニル) - ピロリジン、4- (p-トルエンスルホニル) - ピロリジン、4- (o-トルエンスルホニル) - ピロリジン、4- (ナフタレン-1-スルホニル) - ピロリジン、4- (ナフタレン-2-スルホニル) - ピロリジン、4- (キノリン-8-スルホニル) - ピロリジン、4- (イソキノリン-5-スルホニル) - ピロリジン、4- (4-クロロベンゼンスルホニル) - ピロリジン、4- (3-ニトロベンゼンスルホニル) - ピロリジン、4- (トリフルオロメタンスルホニル) - ホモビペリジン、1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ホモビペリジン、1- (4-プロモベンゼンスルホニル) - ホモビペリジン、4- (ベンゼンスルホニル) - 1-アザ-シクロオクタン、4- (ナフタレン-1-スルホニル) - 1-アザ-シクロオクタン、4- (ナフタレン-2-スルホニル) - 1-アザ-シクロオクタン、5- (ベンゼンスルホニル) - 1-アザ-シクロオクタン、5- (4-クロロベンゼンスルホニル) - 1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフタレン-2-スルホニル) - 1-アザ-シクロオクタン、1- (メタンスルホニル) - ピペラジン、1- (ベンゼンスルホニル) - ピペラジン、1- (4-メチ

50

18

ルベンゼンスルホニル) - ピペラジン、1- (2-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン、1- (ナフタレン-1-スルホニル) - ピペラジン、1- (ナフタレン-2-スルホニル) - ピペラジン、1- (キノリン-8-スルホニル) - ピペラジン、1- (イソキノリン-5-スルホニル) - ピペラジン、1- (4-クロロベンゼンスルホニル) - ピペラジン、1- (3-ニトロベンゼンスルホニル) - ピペラジン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) - ピペラジン、1- (メタンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (ベンゼンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (2-メチルベンゼンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (ナフタレン-1-スルホニル) - ホモビペラジン、1- (ナフタレン-2-スルホニル) - ホモビペラジン、1- (キノリン-8-スルホニル) - ホモビペラジン、1- (イソキノリン-5-スルホニル) - ホモビペラジン、1- (4-クロロベンゼンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (3-ニトロベンゼンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) - ホモビペラジン、1- (ナフタレン-1-スルホニル) - アセチルアゼチジン、L-2- (プロパノイルアゼチジン、L-3- (ピロイルアゼチジン、3-シクロベンタノカルボニルアゼチジン、3-ベンゾイルアゼチジン、L-2- (ホルミル-ピロリジン、L-2- (シナモイルピロリジン、L-3- (ブタンカルボリル) - ピロリジン、L-3- (フェニルプロピオニル) - ピロリジン、L-3- (ナフトイル) - ピロリジン、L-2- (アセチル-ピロリジン、L-2- (ベンゾイル-ピロリジン、L-3- (ベンゾイル-ピロリジン、L-3- (フェニルアセチル-ピロリジン、L-3- (デカノイル-ピロリジン、L-3- (アミノ-ブタノイル) - ピロリジン、L-3- (チオフェン-2-カルボニル) - ピロリジン、4- (ホルミル-ピロリジン、4- (アセチル-ピロリジン、4- (プロピオニル-ピロリジン、4- (ブチリル-ピロリジン、4- (イソブチリル-ピロリジン、4- (バレリル-ピロリジン、4- (イソバレリル-ピロリジン、4- (ピロイル-ピロリジン、4- (ヘキサノイル-ピロリジン、4- (ヘプタノイル-ピロリジン、4- (オクタノイル-ピロリジン、4- (ノナノイル-ピロリジン、4- (デカノイル-ピロリジン、4- (シクロベンタノカルボニル-ピロリジン、4- (シクロヘプタンカルボニル-ピロリジン、4- (シクロベンチルアセチル-ピロリジン、4- (アクリロイル-ピロリジン、4- (プロピオロイル-ピロリジン、4- (クロトノイル-ピロリジン、4- (シンナモイル-ピロリジン、4- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジン、4- (3-クロロシンナモイル) - ピペリジン、4- (4-クロロシンナモイル) - ピペリジン、4- (2-ニトロシンナモイル) - ピペリジン、4-

・(3-ニトロシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-ニトロシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-プロモシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-プロモシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-プロモシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-メトキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-メトキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-メトキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-フェノキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-フェノキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-フェノキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-シアノシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル) -ビペリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-(3-ビリジル)アクリロイル) -ビペリジン、4-(フェニルアセチル) -ビペリジン、4-(ジフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン、4-(2-フェニルプロピオニル) -ビペリジン、4-(フェノキシアセチル) -ビペリジン、4-(フェニルチオアセチル) -ビペリジン、4-(4-クロロフェニルチオアセチル) -ビペリジン、4-(3-フェニルブチリル) -ビペリジン、4-(4-フェニルブチリル) -ビペリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(2-フルオロフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(5-フェニルベンタノイル) -ビペリジン、4-(ベンザルアセチル) -ビペリジン、4-ベンゾイル-ビペリジン、4-(2-クロロ-ベンゾイル) -ビペリジン、4-(3-クロロ-ベンゾイル) -ビペリジン、4-(3-アミノ-ベンゾイル) -ビペリジン、4-(4-シアノ-ベンゾイル) -ビペリジン、4-(3-フェノキシ-ベンゾイル) -ビペリジン、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル) -ビペリジン、4-(3-フェニルベンゾイル) -ビペリジン、4-(フロイル) -ビペリジン、4-(2-チオフェンカルボニル) -ビペリジン、4-(ニコチノイル) -ビペリジン、4-(イソニコチノイル) -ビペリジン、4-(キノレン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(イソキノリン-1-カルボニル) -ビペリジン、4-(イソキノリン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(ピロール-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(ピラジン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(1-ベンジルオキカルボニル-ビロリジン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(1-ベンジルオキカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -ビペリジン、4-(4-オクソ-ビロリジン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(3-ベンジルオキカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル) -ビペリジン、4-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル) -ビペリジン、4-

ル) -ビペリジン、4-(1-ナフトイル) -ビペリジン、4-(2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(4-アミノ-ブチリル) -ビペリジン、4-(1-(N-フェニルアミノ)-ブチリル) -ビペリジン、L-3-ビパロイル-ホモビペリジン、L-3-シンナモイル-ホモビペリジン、L-4-(n-ヘキサノイル) -ホモビペリジン、L-4-(3-クロロベンゾイル) -ホモビペリジン、L-4-(4-フェニルブチリル) -ホモビペリジン、L-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、L-4-(1-ナフトイル) -1-アザシクロオクタン、L-5-(シクロペンタンカルボニル) -1-アザシクロオクタン、L-5-(ジフェニルアセチル) -1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビペラジン、1-アセチル-ビペラジン、1-ブロピオニル-ビペラジン、1-ブチリル-ビペラジン、1-イソブチリル-ビペラジン、1-バレリル-ビペラジン、1-イソバレリル-ビペラジン、1-ビパロイル-ビペラジン、1-ヘキサノイル-ビペラジン、1-ヘプタノイル-ビペラジン、1-オクタノイル-ビペラジン、1-ノナノイル-ビペラジン、1-デカノイル-ビペラジン、1-シクロペンタンカルボニル-ビペラジン、1-シクロヘキサンカルボニル-ビペラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビペラジン、1-シクロペニタルアセチル-ビペラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビペラジン、1-アクリロイル-ビペラジン、1-ブロピオロイル-ビペラジン、1-クロトノイル-ビペラジン、1-シンナモイル-ビペラジン、1-(2-クロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-クロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-クロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-ニトロシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-ニトロシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-ニトロシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-プロモシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-ブロモシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-メトキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-メトキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-メトキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-フェノキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-フェノキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-フェノキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-シアノシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-ベンジルオキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-トリフルオロメチルシンナモイル) -ビペラジン、1-(3,4-ジクロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-

21

(3-ビリジル) -アクリロイル) -ビペラジン、1-(フェニルアセチル) -ビペラジン、1-(ジフェニルアセチル) -ビペラジン、1-(3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン、1-(2-フェニルプロピオニル) -ビペラジン、1-(フェノキシアセチル) -ビペラジン、1-(フェニルチオアセチル) -ビペラジン、1-(4-クロロ-フェニルチオアセチル) -ビペラジン、1-(3-フェニルブチリル) -ビペラジン、1-(4-フェニルブチリル) -ビペラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル) -ビペラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル) -ビペラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル) -ビペラジン、1-(5-フェニルベンタノイル) -ビペラジン、1-(ベンザルアセチル) -ビペラジン、1-ベンゾイル-ビペラジン、1-(2-クロロ-ベンゾイル) -ビペラジン、1-(3-クロロ-ベンゾイル) -ビペラジン、1-(3-アミノ-ベンゾイル) -ビペラジン、1-(4-シアノベンゾイル) -ビペラジン、1-(3-フェノキシ-ベンゾイル) -ビペラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル) -ビペラジン、1-(3-フェニルベンゾイル) -ビペラジン、1-(フロイル) -ビペラジン、1-(2-チオフェンカルボニル) -ビペラジン、1-(ニコチノイル) -ビペラジン、1-(イソニコチノイル) -ビペラジン、1-(キノリン-2-カルボニル) -ビペラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル) -ビペラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル) -ビペラジン、1-(ピロール-2-カルボニル) -ビペラジン、1-(ピラジン-2-カルボニル) -ビペラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビロリジン-2-カルボニル) -ビペラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -ビペラジン、1-(4-オクソ-ビロリジン-2-カルボニル) -ビペラジン、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアソリジン-4-カルボニル) -ビペラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアソリジン-4-カルボニル) -ビペラジン、1-(1-ナフトイル) -ビペラジン、1-(2-ナフトイル) -ビペラジン、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル) -ビペラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル) -ビペラジン、1-(4-アミノ-ブチリル) -ビペラジン、1-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル) -ビペラジン、1-(チオフェン-2-カルボニル) -ホモビペラジン、1-(ビリジン-3-カルボニル) -ホモビペラジン、1-(シクロヘキサンカルボニル) -1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシンナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-ジフェニルアセチル

22

ル-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(2-(N-エチルカルバモイル) -アゼチジン、L-2-(N-フェニルカルバモイル) -アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル) -アゼチジン、3-(ビロリジン-1-カルボニル) アゼチジン、L-2-(N-メチルカルバモイル) -ビペリジン、L-2-(N-ブチルカルバモイル) -ビペリジン、L-3-(N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン、L-3-(N-(3-クロロベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-メチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-エチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-ブチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-イソブチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-クロロベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(3-クロロベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(4-クロロベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-プロモベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-ブロモベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(3-ブロモベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(4-ブロモベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル) カルバモイル-ビペリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル) カルバモイル-ビペリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル) カルバモイル-ビペリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2,4-ジクロルベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-シアノベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(3-シアノベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(4-シアノベンジル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-フェニルエチル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(4-フェニルブチル) カルバモイル) -ビペリジン、4-(N-アリルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-シングルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-シクロペンチルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-フェニルカルバモイル) -ビペリジン、4-(N-(2-クロロフェニル) カルバモイル) -ビペリジン、4-

モイル) - ピペラジン、1- (N-n-ブチルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N-1-ブチルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N-t-ブチルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-クロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-クロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-クロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-プロモベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-プロモベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-プロモベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-メトキシベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-メトキシベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-メトキシベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-ニトロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-ニトロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-ニトロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3, 4-ジメチルベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2, 4-ジクロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-シアノベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-シアノベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-シアノベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-フェニルエチル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-フェニルプロピル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-フェニルブチル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N-アリルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N-シンナミルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N-シクロベンチルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N-フェニルカルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-クロロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-クロロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-クロロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-プロモフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-プロモフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-プロモフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (2-ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (3-ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (4-ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1- (N- (9-フルオロニルメチル) - カルバモイル) - ピペラジン、1-

25

(N- (2, 4ジクロロフェニル)カルバモイル)ビペラジン、1-(N-(3, 4ジクロロフェニル)カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2, 4ジフルオロフェニル)カルバモイル)-ビペラジン、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン、1-(ビロリジンカルボニル)-ビペラジン、1-(ビペリジンカルボニル)-ビペラジン、1-(モルホリンカルボニル)-ビペラジン、1-(1-ベンジル-ビペラジン-カルボニル)-ビペラジン、1-(1-フェニル-ビペラジン-カルボニル)-ビペラジン、1-(4-ベンジル-ビペリジン-1-カルボニル)-ビペラジン、1-(N-(1-ナフチル)カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-ナフチル)カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(p-トルエンスルホニル)カルバモイル)-カルバモイル)-1-(N-シナミルカルバモイル)-1-ホモビペラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-ホモビペラジン、1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモビペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル-1, 4-ジアザシクロオクタン、1-(N-(1-ナフチル)カルバモイル)-1, 4-ジアザシクロオクタン、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1, 5-ジアザシクロオクタン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-1, 5-ジアザシクロオクタン、1-(N-フェニルカルバモイル)-1, 5-ジアザシクロオクタンなどを挙げることができる。又本反応に用いることのできる前記式3で表わされる化合物としては、例えば、3-(アゼチジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ビロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸、3-(3, 4-ジヒドロビロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ビペリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(モルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸、3-(チオモルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸、E-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、E-3-(3, 4-ジヒドロビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ビペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(3, 4-

ジヒドロピロリジン-1-カルボニル) アクリル酸、Z-3-(ビペリジン-1-カルボニル) アクリル酸、Z-3-(モルホリン-4-カルボニル) アクリル酸、Z-3-(チオモルホリン-4-カルボニル) アクリル酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-10-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロプロパン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロプロパン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロプロパン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロプロパン-1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-20-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-酢酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-酢酸、4-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-吉草酸、5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-吉草酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-安息香酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-安息香酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブリルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ベンチルアルコール、ネオベンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコ

ル、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、
n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シ
クロブチルアルコール、シクロベンチルアルコール、シ
クロヘキシルアルコール、シクロベンチルメチルアルコ
ール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチ
ルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコ
ール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-
シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-
ナフトール、アゼチジン、ビロリジン、チアソリジ
ン、3, 4-デヒドロビロリジン、ビペリジン、モルホ
リン、チオモルホリン、L-2-エトキシカルボニルア
ゼチジン、3-エトキシカルボニルアゼチジン、L-2-
ヒドロキシメチルアゼチジン、3-ヒドロキシメチ
ルアゼチジン、L-2-エトキシカルボニルビロリジン、
L-3-エトキシカルボニルビロリジン、L-2-ヒド
ロキシメチルビロリジン、L-3-ヒドロキシメチルビ
ロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアソリジン、
L-4-エトキシカルボニルチアソリジン、L-2-ヒ
ドロキシメチルチアソリジン、L-4-ヒドロキシメ
チルチアソリジン、L-2-エトキシカルボニル-L-
3, 4-デヒドロビロリジン、3-エトキシカルボニル
3, 4-デヒドロビロリジン、L-2-ヒドロキシメ
チル-3, 4-デヒドロビロリジン、3-ヒドロキシメ
チル-3, 4-デヒドロビロリジン、L-2-メトキシ
カルボニル-ビペリジン、L-3-メトキシカルボニル-
ビペリジン、4-メトキシカルボニル-ビペリジン、
L-2-ヒドロキシメチル-ビペリジン、L-3-ヒド
ロキシメチル-ビペリジン、4-ヒドロキシメチル-
ビペリジン、L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、
L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-
ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒドロキシ
メチルチオモルホリン、グリシン・エチルエステル塩酸
塩、L-アラニン・メチルエステル塩酸塩、L-アラニ
ン・エチルエステル塩酸塩、β-アラニン・エチルエ
ステル塩酸塩、L-ノルパリン・エチルエステル塩酸塩、
L-パリン・メチルエステル塩酸塩、L-パリン・エチ
ルエステル塩酸塩、L-パリン・シクロベンチルエス
テル-p-トルエンスルホン酸塩、D-パリン・エチ
ルエステル塩酸塩、L-ロイシン・メチルエステル塩酸
塩、L-ロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイ
シン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・t-
ブチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン・メチルエ
ステル塩酸塩、L-ノルロイシン・エチルエステル塩
酸塩、L-o-ベンジルースレオニン・エチルエステル塩
酸、L-o-ベンジルーセリン・エチルエステル塩酸
塩、L-o-ベンジルセリン・ベンジルエステル塩酸
塩、L-アスパラギン酸・ジエチルエステル塩酸塩、
グルタミン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-アスパ
ラギン・エチルエステル塩酸塩、L-グルタミン・エ
チルエステル塩酸塩、L-s-エチルシスティン・エチ
ルエステル塩酸塩、L-s-ベンジルシスティン・エチ

ルエステル塩酸塩、L-メチオニン・メチルエステル塩
酸塩、L-メチオニン・エチルエステルp-トルエンス
ルホン酸塩、L-リジン・エチルエステル2塩酸塩、L-
アルギニン・メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジ
ン・ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-
フェニルアラニン・エチルエステル塩酸塩、L-フェニルア
ラニン・シクロベンチルエステル塩酸塩、L-チロシン
・エチルエステル・塩酸塩、L-o-ベンジル-チロシ
ン・メチルエステル塩酸塩、L-トリプトファン・メチ
ルエステル塩酸塩、L-プロリン・メチルエステル塩酸
塩、L-プロリン-シクロヘキシカルボニル、p-トル
エンスルホン酸塩、L-チオプロリン・メチルエステル
塩酸塩、L-チオプロリン・t-ブチルエステル塩酸
塩、L-アゼチジン・メチルエステル塩酸塩、L-ビペ
リジン-2-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D,
L-ビペリジン-2-カルボン酸・メチルエステル塩酸
塩、L-ビペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル
塩酸塩、D, L-ビペリジン-3-カルボン酸・エチル
エステル塩酸塩、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエ
ステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエсте
ル塩酸塩、L-フェニルグリシン・メチルエステル塩酸
塩、ザルコシン・メチルエステル塩酸塩、L-o-ベン
ジル-ホモセリン・エチルエステル塩酸塩、L-s-ベ
ンジル-ホモシスティン・エチルエステル塩酸塩、L-
3, 4-デヒドロプロリン・メチルエステル塩酸塩、2-アミノ
-2-アミノイソ酪酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ
-2-エチル-酪酸メチルエステル・塩酸塩、2-アミ
ノ-2-n-プロピルベンタン酸・メチルエステル塩酸
塩、1-アミノ-シクロベンタンカルボン酸・エチルエ
ステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸
・エチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘプタン
カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息香
酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息
香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、
2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-
6-メチル安息酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息
香酸メチル、グリシン・ビロリジンアミド、L-アラニ
ン・アゼチジンアミド、β-アラニン・ビロリジンア
ミド、L-ノルパリン・チアソリジンアミド、L-パリン
・ビロリジンアミド、L-パリン・チアソリジンアミ
ド、L-ロイシン・ビペリジンアミド、L-ロイシン・
モルホリンアミド、L-イソロイシン・3, 4-デヒド
ロビロリジンアミド、L-ノルロイシン・アゼチジンア
ミド、L-o-ベンジルセリン・チアソリジンアミド、
L-アスパラギン・ビロリジンアミド、L-グルタミン
・ビロリジンアミド、L-s-エチルシスティン・チ
オモルホリンアミド、L-s-ベンジルシスティン・
ビペリジンアミド、L-メチオニン・ビロリジンアミ
ド、L-アルギニン・チアソリジンアミド、L-フェニ

29

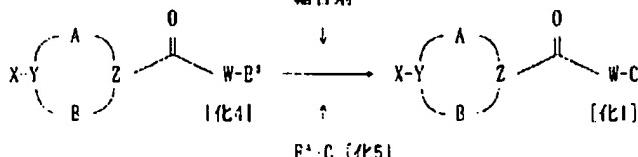
ルアラニン・アゼチジンアミド、L- α -ベンジルチロシン・モルホリンアミド、L-トリプトファン・ビロリジンアミド、L-プロリン-ビロリジンアミド、L-ブロリン-ビロリジンアミド、L-チオプロリン-ビロリジンアミド、L-チオプロリン・チアゾリジンアミド、L-アゼチジン・ビペリジンアミド、L-ビペリジン-2-カルボン酸・チオモルホリンアミド、ビペリジン-4-カルボン酸・ビロリジンアミド、L-ホモフェニルアラニン・チアゾリジンアミド、ザルコシン・アゼチジンアミド、L-s-ベンジル-ホモシテイン-3, 4-デヒドロビロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モルホリンアミド、2-アミノシクロベンタンカルボン酸・チアゾリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカルボン酸・ビロリジンアミド、L-アラニン-L-(2-メトキシカルボニル)-ビロリジンアミド、L-バリン-L-(2-ヒドロキシメチル)-ビロリジンアミド、L-バリン-L-(4-メトキシカルボニル)-チアゾリジンアミド、L-ロイシン-L-(2-ヒドロキシメチル)-ビロリジンアミド、L-s-エチルシテイン-L-(2-メトキシカルボニル)-アゼチジンアミド、L-フェニルアラニン-L-(2-メトキシカルボニル)-ビペリジンアミド、L-チロシン-(4-ヒドロキシメチル)-ビペリジンアミド、L-メチオニン-L-(2-ヒドロキシメチル)-ビロリジンアミド、L-ブロリン-L-(4-エトキシカルボニル)-チアゾリジンアミド、L-チオプロリン-L-(2-メトキシカルボニル)-アゼチジンアミド、2-アミノイソ酪酸-L-(3-ヒドロキシメチル)-モルホリンアミド、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-L-(2-メトキシカルボニル)-3, 4-デヒドロビロリジンアミド、などを挙げることができる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式化2のE¹と前記式化3のE²が相異なって水素原子又はカルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には縮合剤として

*

(反応2)

縮合剤



【0023】式中E¹は水酸基又は水素原子を表わし、E¹は水素原子を表わし、A, B, C, W, X, Y及びZは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式化4で表わされる化合物と前記式化5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

*・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)

・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)

・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

10・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル

・塩化ビパロイル

・塩化メタンスルホニル

・塩化4-メチルベンゼンスルホニル

などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式化2のE¹と前記式化3のE²が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

20・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。

【0020】また、反応は30℃～-20℃において円滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【0023】

【0025】本反応に用いることのできる前記式化4で表わされる化合物としては例えば、N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-グリシン

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-グリシン

50 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-

31

カルボニル) - グリシン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン 10
 N- (トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン 20
 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン 30
 N- (トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン 40
 N- (トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン 50

32

N- (トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン
 N- (トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 N- (시스-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン
 L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (시스-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (시스-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) - アラニン 60
 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (시스-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル) - アラニン
 N- (1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル) - アラニン
 N- (4-カルボニル) - アラニン

33

N-（トランス-4-（2-クロロシンナモイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アラニン
N-（シス-4-（2-クロロシンナモイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アラニン
N-（1-（2-ナフトイル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アラニン
N-（4-（2-ナフトイル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アラニン
N-（1-（2-ナフトイル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アラニン
N-（トランス-4-（2-ナフトイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アラニン
N-（シス-4-（2-ナフトイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アラニン
N-（1-（N-ベンジルカルバモイル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アラニン
N-（4-（N-ベンジルカルバモイル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アラニン
N-（1-（N-ベンジルカルバモイル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アラニン
N-（トランス-1-（N-ベンジルカルバモイル）-シクロヘキサン-4-カルボニル）-アラニン
N-（シス-1-（N-ベンジルカルバモイル）-シクロヘキサン-4-カルボニル）-アラニン
N-（1-（4-メチルベンゼンスルホニル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アラニン
N-（4-（4-メチルベンゼンスルホニル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アラニン
N-（1-（4-メチルベンゼンスルホニル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アラニン
N-（トランス-4-（4-メチルベンゼンスルホニル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アラニン
N-（シス-4-（4-メチルベンゼンスルホニル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アラニン
I. N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル）-パリン
N-（4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル）-パリン
N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-パリン
N-（トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル）-パリン
N-（シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル）-パリン
N-（1-（3-フェニルプロピオニル）-ビペラジン-4-カルボニル）-パリン
N-（4-（3-フェニルプロピオニル）-ビペリジン-1-カルボニル）-パリン
N-（1-（3-フェニルプロピオニル）-ビペリジン-4-カルボニル）-パリン

N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -パリン
N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -パリン
N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -パリン
10 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -パリン
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -パリン
20 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -パリン
N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -パリン
30 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -パリン
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -パリン
40 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -パリン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -パリン
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -パリン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -パリン
50 ジン-4-カルボニル) -パリン

35

N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -パリン
1.-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (トランス-1-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン
N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン

N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン
 L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-1- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -メチオニン

ル) - メチオニン
N- (トランス- 4-シンナモイル-シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (시스- 4-シンナモイル-シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (2- クロロシンナモイル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (2- クロロシンナモイル) - ピペリジン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (2- クロロシンナモイル) - ピペリジン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (トランス- 4- (2- クロロシンナモイル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (시스- 4- (2- クロロシンナモイル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (2- ナフトイル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (4- (2- ナフトイル) - ピペリジン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (2- ナフトイル) - ピペリジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (トランス- 4- (2- ナフトイル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (시스- 4- (2- ナフトイル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペリジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (トランス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (시스- 1- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (4- メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (4- (4- メチルベンゼンスルホニル) - ピペリジン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (4- メチルベンゼンスルホニル) - ピペリジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (1- (4- メチルベンゼンスルホニル) - ピペリジン- 4-カルボニル) - メチオニン
N- (トランス- 4- (4- メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
N- (시스- 4- (4- メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - メチオニン
1. - N- (1- ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン- 4-カルボニル) - プロリン
N- (4- ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン- 1-カルボニル) - プロリン
N- (ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン- 4-

-カルボニル) -プロリン
N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -プロリン
N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -プロリン
N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル) -プロリン
N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(トランス-1-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -プロリン
N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル) -プロリン
N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-

39

- 4-カルボニル) - プロリン
N- (トランス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサン- 4-カルボニル) - プロリン
N- (シス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサン- 4-カルボニル) - プロリン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - プロリン
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 1-カルボニル) - プロリン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - プロリン
N- (トランス- 4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - プロリン
N- (シス- 4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - プロリン
L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (4-ベンジルオキシカルボニル- ピペラジン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (1-ベンジルオキシカルボニル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (トランス- 1-ベンジルオキシカルボニル- シクロヘキサン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (シス- 1-ベンジルオキシカルボニル- シクロヘキサン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) - ピペラジン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (トランス- 1- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (シス- 1- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (1-シンナモイル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (4-シンナモイル- ピペラジン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (1-シンナモイル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (トランス- 1-シンナモイル- シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (シス- 4-シンナモイル- シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン
N- (4- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジン- 1-カルボニル) - チオプロリン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジン-

4-カルボニル) -チオプロリン
N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン
N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン
N-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン
10 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン
N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン
N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン
20 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン
30 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン
N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン
N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン
N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸
N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸

41

N-（1-（3-フェニルプロピオニル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（トランス-4-（3-フェニルプロピオニル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（シス-4-（3-フェニルプロピオニル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（2-クロロシンナモイル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（4-（2-クロロシンナモイル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（2-クロロシンナモイル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（トランス-4-（2-クロロシンナモイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（シス-4-（2-クロロシンナモイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（2-ナフトイル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（4-（2-ナフトイル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（2-ナフトイル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（トランス-4-（2-ナフトイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（シス-4-（2-ナフトイル）-シクロヘキサン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（N-ベンジルカルバモイル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（4-（N-ベンジルカルバモイル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（N-ベンジルカルバモイル）-ビペリジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（トランス-1-（N-ベンジルカルバモイル）-シクロヘキサン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（シス-1-（N-ベンジルカルバモイル）-シクロヘキサン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（1-（4-メチルベンゼンスルホニル）-ビペラジン-4-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸
N-（4-（4-メチルベンゼンスルホニル）-ビペリジン-1-カルボニル）-アミノ-イソ酪酸

42

N- (1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペリジン-4-カルボニル) - アミノ-イソ酪酸
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - アミノ-イソ酪酸
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - アミノ-イソ酪酸
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ビペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸
N- (4- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジン-1-カルボニル) - 1-アミノシクロペプタンカルボン酸

43

N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベントンカルボン酸
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタカルボン酸
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

44

ベンタンカルボン酸
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサンカルボン酸
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘ

47

3 - (4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジン-1 - カルボニル) - プロピオニ酸
2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラジン-4 - カルボニル) - 酢酸
3 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラジン-4 - カルボニル) - プロピオニ酸
2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン-4 - カルボニル) - 酢酸
3 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン-4 - カルボニル) - プロピオニ酸
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン-1 - カルボニル) - 酢酸
3 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン-1 - カルボニル) - プロピオニ酸
トランス-2 - (1 - ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
シス-2 - (1 - ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
トランス-2 - (1 - (3 - フェニルプロピオニル-ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
シス-2 - (1 - (3 - フェニルプロピオニル-ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
トランス-2 - (1 - シンナモイル-ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
シス-2 - (1 - シンナモイル-ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
トランス-2 - (1 - (2 - クロロ-シンナモイル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
シス-2 - (1 - (2 - クロロ-シンナモイル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
トランス-2 - (1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
シス-2 - (1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
トランス-2 - (1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
シス-2 - (1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸
トランス-2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ビペラジン-4 - カルボニル) - シクロヘキサン-1 - カルボン酸

48

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

49

-イーカルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸
シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸

16

20

30

40

50

シス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
シス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸
E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

51

Z-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-ヘンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-ヘンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
E-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

E-3-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
E-Z-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
10 4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
20 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
30 ン酸
2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
40 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(4-カルボニル-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(4-カルボニル-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロベンテン-1-カルボン酸
2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
50 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸

53

2 - (4 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペリジン
- 1 - カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸
2 - (4 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペリジン
- 1 - カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸
2 - (4 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピペリ
ジン - 1 - カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボ
ン酸
2 - (4 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピペリ
ジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボ
ン酸
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジン - 1 - カル
ボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジン - 1 - カル
ボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸
2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラ
ジン - 4 - カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボ
ン酸
2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラ
ジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボ
ン酸
2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 4 -
カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸
2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 4 -
カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペリジン - 1 -
カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペリジン - 1 -
カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸
グリシン - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペラジ
ンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (3 - フェニルプロピオニル) - ピペラ
ジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - シンナモイル - ピペラジンアミド塩酸
グリシン - 1 - シンナモイル - ホモピペラジンアミド塩
酸塩
グリシン - 4 - シンナモイル - ピペリジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - シンナモイル - ホモピペリジンアミド塩
酸塩

50 ラジンアミド塩酸塩

54

グリシン - 1 - (2 - クロロシンナモイル) - ピペラジ
ンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (2 - クロロシンナモイル) - ホモピペ
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (2 - クロロシンナモイル) - ピペリジ
ンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (2 - クロロシンナモイル) - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (2 - ナフトイル) - ピペラジンアミド
塩酸塩
グリシン - 1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジンア
ミド塩酸塩
グリシン - 4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジンアミド
塩酸塩
グリシン - 4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペリジンア
ミド塩酸塩
グリシン - 1 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペラ
ジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (N - ベンジルカルバモイル) - ホモピ
ペラジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペリ
ジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (N - 3 - クロロフェニルカルバモイ
ル) - ピペリジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (N - 3 - クロロフェニルカルバモイ
ル) - ホモピペリジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (N - 3 - クロロフェニルカルバモイ
ル) - ピペリジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (N - 3 - クロロフェニルカルバモイ
ル) - ホモピペラジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピ
ペラジンアミド塩酸塩
グリシン - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ホ
モピペラジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピ
ペリジンアミド塩酸塩
グリシン - 4 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ホ
モピペリジンアミド塩酸塩
40 モピペリジンアミド塩酸塩
L - パリン - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペラ
ジンアミド塩酸塩
L - パリン - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
L - パリン - 4 - ベンジルオキシカルボニル - ピペリ
ジンアミド塩酸塩
L - パリン - 4 - ベンジルオキシカルボニル - ホモピ佩
ラジンアミド塩酸塩
L - パリン - 1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ピペ
ラジンアミド塩酸塩

55

L-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
ビペラジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペ
リジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
ビペラジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸
塩

L-パリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミド
塩酸塩

L-パリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩酸
塩

L-パリン-4-シンナモイル-ホモビペリジンアミド
塩酸塩

L-パリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラ
ジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビ
ペラジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリ
ジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモビ
ペリジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミ
ド塩酸塩

L-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジ
ンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンアミ
ド塩酸塩

L-パリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジ
ンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペ
ラジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
ビペラジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペ
リジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ
イル)-ビペリジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ
イル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ
イル)-ビペリジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ
イル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ビペラジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ホモビペラジンアミド塩酸塩

56

L-パリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ビペリジンアミド塩酸塩

L-パリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ホモビペリジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ
ジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペ
ラジンアミド塩酸塩

D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジ
ンアミド塩酸塩

D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ佩
リジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペ
ラジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
ビペラジンアミド塩酸塩

D-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペ
リジンアミド塩酸塩

D-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
ビペリジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸
塩

D-パリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミド
塩酸塩

D-パリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩酸
塩

D-パリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペラ
ジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビ
ペラジンアミド塩酸塩

D-パリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリ
ジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペリジ
ンアミド塩酸塩

D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミ
ド塩酸塩

D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジ
ンアミド塩酸塩

D-パリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンアミ
ド塩酸塩

D-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペ
ラジンアミド塩酸塩

D-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
ビペラジンアミド塩酸塩

D-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペ
リジンアミド塩酸塩

D-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
ビペラジンアミド塩酸塩

50 リジンアミド塩酸塩

57

D-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
D-ペリジンアミド塩酸塩
D-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
ル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
ル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
ル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ビペラジンアミド塩酸塩
D-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ホモビペラジンアミド塩酸塩
D-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ビペリジンアミド塩酸塩
D-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ホモビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジル
オキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジル
オキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジル
オキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジル
オキシカルボニル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
ニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
ニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
ニルプロピオニル)-ビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ
ニルプロピオニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ
イル-ビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ
イル-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ
イル-ビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ
イル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク
ロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク
ロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク
ロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク
ロロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベニジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベニジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベニジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベニジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
20 1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
30 1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩
1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
40 L-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
50 ホモビペラジンアミド塩酸塩

59

L-プロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
L-プロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩

L-プロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ホモペリジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ
ジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ
ペラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリ
ジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ
ペリジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビ
ペラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホ
モピペラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビ
ペリジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホ
モピペリジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩
酸塩

D-プロリン-1-シンナモイル-ホモピペラジンアミ
ド塩酸塩

D-プロリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩
酸塩

D-プロリン-4-シンナモイル-ホモピペリジンアミ
ド塩酸塩

D-プロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペ
ラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモ
ピペラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモ
ピペリジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンア
ミド塩酸塩

D-プロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジ
ンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンア
ミド塩酸塩

D-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビ
ペラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホ
モピペラジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビ
ペリジンアミド塩酸塩

D-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホ
モピペリジンアミド塩酸塩

50 モピペリジンアミド塩酸塩

D-チオプロリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩
D-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩
などを挙げることができる。又本反応に用いることのできる前記式化5で表わされる化合物としては例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブロノイルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオペ

ンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロベンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロヘンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジン、3,4-デヒドロピロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン
L-2-エトキシカルボニルアゼチジン
3-エトキシカルボニルアゼチジン
L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン
3-ヒドロキシメチルアゼチジン
L-2-エトキシカルボニルピロリジン
L-3-エトキシカルボニルピロリジン
L-2-ヒドロキシメチルピロリジン
20 L-3-ヒドロキシメチルピロリジン
L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン
L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン
L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン
L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン
L-2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
3-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
L-2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
L-3-ヒドロキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
30 3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
L-2-メトキシカルボニル-ビペリジン
L-3-メトキシカルボニル-ビペリジン
4-メトキシカルボニル-ビペリジン
L-2-ヒドロキシメチル-ビペリジン
L-3-ヒドロキシメチル-ビペリジン
4-ヒドロキシメチル-ビペリジン
L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン
L-3-ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒドロキシメチルチオモルホリン
40 などを挙げができる。
【0026】本反応を行なうにあたっては、前記式化4のD'が水酸基である化合物と、前記式化5のE'が水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として
・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(EDC)
・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)
・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

- ・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシカルボジイミド
 - ・クロロ炭酸エチル
 - ・クロロ炭酸イソブチル
 - ・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル
 - ・塩化ビバロイル
 - ・塩化メタスルホニル
 - ・塩化4-メチルベンゼンスルホニル
- などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式化4のE³と前記式化5のE⁴が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

縮合剤 (D³, E⁴ が同一で水素原子)

- ・カルボニルジイミダゾール
- ・クロロ炭酸フェニル
- ・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃ないし-20℃において円滑に進行するものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体に導くことができる。例えば、前記化1におけるCにアルコキシカルボニル基を有する場合、水素化ホウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体に導き、更にアルコール体をビリジン三酸化イオウ鉛体等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体に導くことができる。又、前記化1におけるWにs-ベンジルシステイン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドに導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基に導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-カルボン酸

D, L-2-ビペリジンカルボン酸(5.5g)を2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)に溶解し、氷冷攪拌下にベンジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液(25ml)および2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)を同時に滴下し、さらに室温にて2時間攪拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た(7.98g)。

【0031】NMR (δ , CDCl₃) : 7.25~7.43(m, 5H), 5.05~5.20(m, 2H), 3.90~4.35(m, 2H), 2.88~3.25(m, 2H), 2.45~2.60(m, 1H), 2.03~2.15(m, 1H), 1.40~1.80(m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボン酸

D, L-ビペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(10.71g)。

【0032】NMR (δ , CDCl₃) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.85~5.05(m, 1H), 4.00~4.19(m, 1H), 2.93~3.15(m, 1H), 2.15~2.35(m, 1H), 1.20~1.80(m, 5H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(50.35g)。

【0033】NMR (δ , CDCl₃) : 7.25~7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.00~4.23(m, 2H), 2.85~3.05(m, 2H), 2.52 (tt 10.8H, 3.9H, 1H), 1.80~2.03(m, 2H), 1.55~1.80(m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸

既知の方法(Agr. Biol. chem vol37 No3, 049(1973))に従って合成したD, L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(9.87g)。

【0034】NMR (δ , CDCl₃) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸-L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量(1.96g)

NMR (δ , CDCl₃) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例6 ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

ピペリジン-4-カルボン酸(25g)をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷攪拌下に塩化チオニル(28.9ml)を滴下し、室温で18時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た(36.3g)。

【0035】NMR (δ , CDCl₃) : 4.18(g 7.1H, 2H), 3.30~3.45(m, 2H), 2.99~3.14(m, 2H), 2.57~2.78(m, 1H), 2.05~2.30(m, 4H), 1.27(t 7.1H, 3H)

参考例7 1-シクロベンタンカルボニルピペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(5.8g)を塩化メチレン(100ml)に溶解

し、氷冷攪拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロヘキサンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間攪拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR(δ, CDCl₃) : 4.30~4.55(m, 1H)、3.80~4.10(m, 1H)、2.70~3.25(m, 3H)、2.59 (tt 1.0Hz, 1H)、1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフェン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

チオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.4g)。

【0037】NMR(δ, CDCl₃) : 7.43~7.48(m, 1H)、7.25~7.33(m, 1H)、7.03~7.08(m, 1H)、4.21~4.45(m, 2H)、3.05~3.29(m, 2H)、2.67 (tt 10.5Hz, 4.1Hz, 1H)、1.95~2.09(m, 2H)、1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボン酸

塩化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(10.14g)。NMR(δ, CDCl₃) : 7.35~7.45(m, 5H)、4.40~4.70(m, 1H)、3.60~3.90(m, 1H)、2.95~3.16(m, 2H)、2.63 (tt 10.6Hz, 4.1Hz, 1H)、1.60~2.15(m, 4H)

参考例10 1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアヌ酸フェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR(δ, CD₃OD) : 7.20~7.37(m, 4H)、6.97~7.04(m, 1H)、4.02~4.15(m, 2H)、2.95~3.10(m, 2H)、2.57 (tt 10.9Hz, 4.0Hz, 1H)、1.90~2.02(m, 2H)、1.58~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-トルエンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR(δ, CDCl₃) : 7.64 (d 8.3Hz, 2H)、7.33 (d 7.9Hz, 2H)、3.60~3.70(m, 2H)、2.44(s, 3H)、2.40~2.53(m, 2H)、2.29 (tt 10.7Hz, 4.0Hz, 1H)、1.75~2.05(m, 1H)

参考例12 1-(L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁し、氷冷下攪拌にトリエチルアミン(2.91g)及びL-N

-ベンジルオキシカルボニルプロリンP-ニトロフェニルエステル(4.44g)を加えた。18時間攪拌後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分散したのち、有機層を10%炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

10 【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR(δ, CDCl₃) : 7.20~7.42(m, 5H)、4.97~5.26(m, 2H)、3.45~4.86(m, 5H)、1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸
L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷冷攪拌下にジシクロヘキシルカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分攪拌後室温でさらに2時間攪拌した。氷冷下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.3g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR(δ, CDCl₃) : 7.11~7.45(m, 5H)、5.00~5.30(m, 2H)、3.23~3.40(m, 1H)、3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸
クロル炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR(δ, CDCl₃) : 4.14 (q 7.1Hz, 2H)、3.98~4.23(m, 2H)、2.80~3.00(m, 2H)、2.51(tt 11.5Hz, 3.8Hz, 1H)、1.87~2.00(m, 2H)、1.56~1.75(m, 2H)、1.26(t 7.1Hz, 3H)

参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ビペリ

ジン-4-カルボン酸

ジ-*t*-ブチル-ジカルボナートを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(8.68g)。

[0045] NMR (δ , CDCl₃) : 3.90~4.15(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.56~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

参考例16 1-(アセチル-ビペリジン-4-カルボン酸)

無水酢酸を用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(0.14g)。

[0046] NMR (δ , CDCl₃) : 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(m, 1H), 3.10~3.23(m, 1H), 2.80~2.93(m, 1H), 2.59(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(m, 2H), 1.59~1.80(m, 2H)

参考例17 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニ酸ベンジルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.94g)。

[0047] NMR (δ , CD₃OD) : 7.17~7.38(m, 5H), 4.35(s, 2H), 3.87~4.05(m, 2H), 2.84~3.04(m, 2H), 2.52(t, 11.0Hz, 4.0Hz, 1H), 1.80~1.99(m, 2H), 1.45~1.83(m, 2H)

参考例18 1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-フェニルプロピオニルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(15.73g)。

[0048] NMR (δ , CDCl₃) : 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(m, 1H), 3.65~3.88(m, 1H), 2.97(t, 8.0Hz, 2H), 2.64(t, 8.0Hz, 2H), 2.40~3.15(m, 3H), 1.75~2.08(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H)

参考例19 1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸(4.65g)を2N-NaOH(18ml)に溶解し、氷冷下搅拌しながら、塩化シンナモイル(5.0)および2N-NaOH(18ml)を同時に加えた。1時間搅拌後反応液をエーテルで2回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性(pH=1)にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た(6.539g)。m.p. 189.5~191.1°C.

NMR (δ , CD₃OH) : 7.59~7.64(m, 2H), 7.55(d, 15.6Hz, 1H), 7.32~7.44(m, 3H), 7.15(d, 15.6Hz, 1H), 4.38~4.48(m, 1H), 4.15~4.25(m, 1H), 3.25~3.40(m, 1H), 2.93~3.06(m, 1H), 2.64(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.94~2.08(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H)

参考例20 1-フェニルアセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(11.28g)。

[0049] NMR (δ , CDCl₃) : 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2

H), 3.00~3.15(m, 1H), 2.81~2.97(m, 1H), 2.52(t, 1.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.35~2.00(m, 4H)

参考例21 1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-フェニルブチリルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(20.6g)。

[0050] NMR (δ , CDCl₃) : 7.14~7.33(m, 5H), 4.32~4.49(m, 1H), 3.64~3.80(m, 1H), 2.97~3.15(m, 1H), 2.74~2.93(m, 1H), 2.67(t, 7.5Hz, 2H), 2.56

(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 2.34(t, 7.6Hz, 2H), 1.96(t, 7.6Hz, 2H), 1.85~2.03(m, 2H), 1.57~1.73(m, 2H)

参考例22 1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

2-クロロシンナモイルクロリドを用いて参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た(14.98g)。

[0051] NMR (δ , CDCl₃) : 7.98(d, 15.5Hz, 1H), 7.20~7.63(m, 4H), 6.86(d, 15.5Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.95~4.15(m, 1H), 2.85~3.38(m, 2H)

20 2.67(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.10(m, 4H)

参考例23 1-(3-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

m-クロロシンナモイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(12.54g)。

[0052] NMR (δ , CDCl₃) : 7.60(d, 15.5Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23~7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.90~4.20(m, 1H), 2.90~3.42(m, 2H), 2.67(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.92~2.12(m, 2H), 1.68~1.88(m, 2H)

30 参考例24 1-(4-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

p-クロロシンナモイルクロリドを用いて参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た(11.61g)。

[0053] NMR (δ , CDCl₃) : 7.62(d, 15.4Hz, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.85(d, 15.4Hz, 1H), 4.35~4.62(m, 1H), 3.90~4.15(m, 1H), 2.90~3.40(m, 2H), 2.65(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.95~2.10(m, 2H), 1.68~1.85(m, 2H)

参考例25 1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物(7.49g)をクロロホルム(100ml)に溶解し、氷冷搅拌下にトリエチルアミン(10.8ml)を加え、次いでイソシアニ酸2-クロロフェニルエステル(4ml)を滴下し、氷冷下1時間さらに室温で1時間搅拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノール(50ml)に溶解しNaOH(2.2g)の水溶液を氷冷下加えたのち室温に戻し1時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解エーテルで2回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

71

し、析出した結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た(7g)。

【0054】NMR (δ , CDCl₃) : 8.16 (dd 8.3Hz 1.5Hz, 1H), 7.33 (dd 8.0Hz 1.5Hz, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt 1.6Hz 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt 11.0Hz 3.9Hz, 1H) 1.98~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニン酸3-クロロフェニルエステルを用いて参考例25に準ずる方法で標記化合物を得た(9.03g)。

【0055】NMR (δ , CD₃OD) : 7.50 (t 1.9Hz, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt 7.5Hz 1.9Hz, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt 10.9Hz, 4.0Hz, 1H) 1.90~2.02 (m, 2H), 1.58~1.74 (m, 2H)

参考例27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニン酸4-クロロフェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(9.08g)。

【0056】NMR (δ , CD₃OD) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (tt 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.75 (m, 2H),

参考例28 1-(1ナフトイル)ビペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13.58g)。

【0057】NMR (δ , CDCl₃) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.36~7.58 (m, 4H), 4.68~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例29 1-(2ナフトイル)ビペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(12.01g)。

【0058】NMR (δ , CDCl₃) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例30 N-ベンジルオキシカルボニルビペラジン

無水ビペラジン(20.7g)を水(20ml)と酢酸(200ml)との混溶媒に溶解し、攪拌しながらベンジルオキシカルボニルクロリド(30ml)を滴下した。室温で1夜攪拌後、反応液へ濃塩酸(10ml)と水(100ml)を加えて、ジクロロメタンで3回洗浄した。水層を50%NaOH溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和NaHCO₃水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(23.94g)を得た。

72

【0059】NMR (δ , CDCl₃) : 7.27~7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例31 ビペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例15で得られた化合物(7.5g)及び4-N,N-ジメチルアミノビペリジン(4.39g)をベンゼン(150ml)に溶解し、氷冷攪拌ジシクロヘキシルカルボジミド(8.25g)を少量ずつ加えた。1時間攪拌下にベンジルアルコール(4.32g)のベンゼン(50ml)溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸飽和NaHC O₃溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物を4N-塩化水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た(8.3g)。

【0060】NMR (δ , CD₃OD) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, J=10.5Hz, 4Hz, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H),

参考例32 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-ブロピオン酸

無水コハク酸(10g)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、氷冷攪拌下にピロリジン(19ml)を滴下し、その後室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(9.49g)。

【0061】NMR (δ , CDCl₃) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, J=12Hz, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, J=6Hz, 2H), 1.88 (quintet, J=6Hz, 2H)

参考例33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)ブロピオン酸

チアゾリジンを用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(11.53g)。

【0062】NMR (δ , CDCl₃) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, J=21Hz, 2H), 3.81 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例34 E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル(9.7g)をクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷下攪拌しながらジシクロヘキシルカルボジミド(13.88g)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下し、10分間攪拌後ピロリジン(5.6ml)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下した。さらに室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し(不溶物は濾去する)した。酢酸

50

エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR(δ, CDCl₃) : 7.30(d, J=15Hz, 1H), 6.88(d, J=15Hz, 1H), 3.45~3.55(m, 4H), 1.85~2.10(m, 4H)

参考例35 Z-(3-ビロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR(δ, CDCl₃) : 6.57(d, J=12Hz, 1H), 6.39(d, J=12Hz, 1H), 3.55~3.70(m, 4H), 1.95~2.15(m, 4H)

参考例36 L-バリンビロリジンアミド

L-N-(t-ブトキシカルボニル)-バリンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下攪拌下、ビロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一夜攪拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、氷-10%Na₂CO₃溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR(δ, CDCl₃) : 3.40~3.60(m, 4H), 3.28(d, J=6Hz, 1H), 1.80~2.01(m, 5H), 1.72(bs, 1H), 0.96(t, d=9Hz, 6H)

参考例37 L-バリン-チアゾリジンアミド

L-N-(t-フットキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を順に加え、1.5分間攪拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜攪拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製L-, N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間攪拌させた。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水層をNaHCO₃でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR(δ, CDCl₃) : 4.46~4.72(m, 2H), 3.68~4.02(m, 2H), 3.30~3.40(m, 1H), 2.95~3.14(m, 2H), 1.80~1.98(m, 1H), 1.65(bs, 2H), 0.99(d, 6.8Hz, 3H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H)

参考例38 L-プロリンプロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン・P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下攪拌しながらビロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%NaHCO₃溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(950mg)を懸濁させ水素雰囲気下一夜攪拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR(δ, CDCl₃) : 3.70~3.80(m, 1H), 3.33~3.60(m, 4H), 3.10~3.27(m, 1H), 2.82(dt, 1H), 0.8Hz, 6.9Hz, 1H), 2.45~2.65(m, 1H), 1.59~2.17(m, 8H)

参考例39 L-バリル-L-プロリノール・塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、氷冷下攪拌しながらL-N-(t-ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミド(6.29g)を加えた。一夜攪拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモノホリン(4.4ml)を加えた。一夜攪拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-ハリル-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリル-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR(δ, CD₃OD) : 4.35~4.48(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 3.20~3.70(m, 3H), 1.60~2.13(m, 5H), 0.98(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

参考例40 L-バリル-L-チオプロリンエチルエステル塩酸塩

L-N-(t-ブトキシカルボニル)バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し攪拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでビパロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間攪拌した。次いで室温に戻し1時間攪拌した。不溶物を滤去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、

一夜搅拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N KHCO_3 溶液、水、0.5N - 塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、*t* *e* *r* *t* - プチルオキシカルボニル - バリル - チオプロリンエチルエステル (5.80g)を得た。得られた *t* *e* *r* *t* - プチルオキシカルボニル - バリル - チオプロリンエチルエステル (5.80g)を1N 塩酸 - 酢酸エチル (40ml)に溶解し、30分搅拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.85g)を得た。

【0071】 NMR (δ , CD_3OD) : 4.80~5.20 (m, 2H), 4.63 (d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32 (m, 1H), 4.20 (q, 7.1Hz, 2H), 3.19~3.45 (m, 2H), 2.15~2.40 (m, 1H), 2.27 (t, 7.1Hz, 3H), 1.17 (d, 7.0Hz, 3H), 1.09 (d, 6.9Hz, 3H)

参考例41 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニン
L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g)のジクロロメタン溶液に、氷冷下搅拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g)に次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (33.47g)を加えた。一夜搅拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N - 塩酸、飽和食塩水と NaHCO_3 溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニンエチルエステル (63.05g)を得た。

【0072】 得られた前記エステル体 (63g)をメタノールに溶解した溶液に氷冷下搅拌しながら1N NaOH (328ml)を加え30分間搅拌した。反応溶液1N - 塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物1N NaOH を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ1N - 塩酸を加えpH 2とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (54.76g)を得た。

【0073】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45 (m, 5H), 6.51 (d, 7.3Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65~4.74 (m, 1H), 4.10~4.32 (m, 2H), 2.75~2.97 (m, 2H), 2.56 (t, 7.1Hz, 2H), 2.36 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.95~2.29 (m, 2H), 1.78~1.94 (m, 2H), 1.55~1.77 (m, 2H)

参考例42 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ブロリン
L-ブロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.53~4.62 (m, 1H), 4.10~4.35 (m, 2H)

B)、3.49~3.71 (m, 2H), 2.70~3.00 (m, 2H), 2.48~2.61 (m, 1H), 1.55~2.45 (m, 8H)

参考例43 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン
L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45 (m, 5H), 6.50~7.00 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.05~5.13 (m, 1H), 4.50~4.90 (m, 2H), 4.00~4.35 (m, 2H), 3.20~3.50 (m, 2H), 2.70~3.00 (m, 2H), 2.55~2.70 (m, 1H), 1.60~2.00 (m, 4H)

参考例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.04~4.33 (m, 2H), 2.75~3.00 (m, 2H), 2.37 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14 (m, 14H)

参考例45 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-イソ酪酸
 α -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.43 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.05~4.30 (m, 2H), 2.73~2.98 (m, 2H), 2.29 (tt, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93 (m, 4H), 1.56 (s, 6H)

参考例46 グリシン-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペラジンアミド塩酸塩

N-(t-ブトキシカルボニル)-グリシン (5.255g)のクロロホルム溶液に塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.2ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.90ml)を加え、15分間反応させる。続いて参考例30で得られた化合物 (6.608g)を加え一夜搅拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ1N - 塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】 得られた残留物 (5.5g)を4N-HCl-酢酸エチル (40ml)に溶解させ、30分間搅拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g)を得た。

【0079】 NMR (δ , CD_3OD) : 7.25~7.45 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.40~3.70 (m, 8H)

参考例47 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

ル・塩酸塩と参考例17で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.20g)。

【0080】NMR(δ , CD₃OD) : 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(m, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例48 N-(1-シナモイルビペリジン-4カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸1,1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例19で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.26g)。

【0081】NMR(δ , CD₃OD) : 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d, 15.5Hz, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d, 5.5Hz, 1H), 4.47~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(t, 10.9Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例49 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)ビペリジン-4カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸1,1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエス

テル・塩酸塩と参考例18で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(1.69g)。

【0082】NMR(δ , CD₃OD) : 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.88~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 3H), 2.53(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例50 3-(1-ベンジルオキシカルボニル)ビペラジン-4-カルボニル-ブロビオン酸

無水コハク酸(900mg)及びトリエチルアミン(1.1g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷攪拌下参考例30の化合物(2.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、室温に戻し2日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機層を含む酢酸エチル層を饱和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.1g)。

【0083】NMR(δ , CDCl₃) : 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例51 3-(4-ベンジルオキシカルボニル)ビペリジン-4-カルボニル-ブロビオン酸

無水コハク酸と参考例31の化合物から参考例50に準ずる方法で標記化合物を得た(1.7g)。

【0084】NMR(δ , CDCl₃) : 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.86(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N-(D,L-1-ベンジルオキシカルボニル)ビペリジン-4-カルボニル-(L)-メチオニンエチルエス

テル参考例1で得られた化合物(3.2g)およびL-メチオニンエチルエス

テルのクロロホルム(200ml)溶液に、氷冷攪拌下トルエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシリカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜攪拌した。不溶物を滤去し、滤液を1N-塩酸、饱和NaHCO₃水溶液、饱和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た(2.96g)。

10 【0085】尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R_f : 塩化メチレン:アセトン = 10 : 1, R_d : 酢酸エチルを用いている。

【0086】融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(1, J=7.21Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R_f R_d 0.58

20 R_d 0.62

実施例2 N-(D,L-1-ベンジルオキシカルボニル)ビペリジン-3-カルボニル-(L)-メチオニンエチルエス

テル参考例2で得られた化合物(3.2g)と、L-メチオニンエチルエス- p -トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.43g)

融点(℃) : 78.5~80.5

NMR(δ , CDCl₃) : 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.88~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R_f R_d 0.47

R_d 0.53

実施例3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ビペリジン-4-カルボニル-(L)-メチオニンエチルエス

テル参考例3で得られた化合物(4.23g)と、L-メチオニンエチルエス- p -トルエンスルホン酸塩(3.2g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.68g)

融点(℃) : 91.2~96.4℃

NMR(δ , CDCl₃) : 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14Hz, J=7.44Hz, 4H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 1H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

50 R_f R_d 0.38

R_f 0.54

実施例4 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニルビロリジン-2-カルボニル)(L)-メチオニンエチルエステル
市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン(3.02g)、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)のクロロホルム懸濁液に氷冷攪拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.85g)、トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜攪拌した。不溶物を滤去し、滤液を1N-塩酸、饱和NaHCO₃水溶液、饱和食盐水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た(4.86g)。

【0087】融点(℃) : 69.7~72.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.37(m, 5H), 6.58-6.68(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.57-4.67(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 4.10-4.27(m, 2H), 3.40-3.62(m, 2H), 1.87-2.51(m, 6H), 2.06(s, 3H), 1.25-1.30(m, 3H)

 R_f R₁ 0.45 R_f 0.54

実施例5 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-2-カルボニル)(L)-メチオニンエチルエステル
参考例4で得られた化合物(2.85g)と、L-メチオニンエチルエステルp-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.64g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.36(s, 5H), 5.16(s, 2H), 4.62-4.78(m, 2H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.88-4.05(m, 2H), 2.40-2.57(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.90-2.22(m, 3H), 1.26-1.31(m, 3H)

 R_f R₁ 0.43 R_f 0.52

実施例6 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-2-カルボニル)(L)-フェニルアラニンエチルエステル
参考例1で得られた化合物(2.63g)及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.30g)の塩化メチレン(15.0ml)に懸濁液に氷冷攪拌下トリエチルアミン(1.01g)、次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩(1.97g)を加え、一夜攪拌した。反応混合物を1N-塩酸饱和NaHCO₃水溶液、饱和食盐水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た(3.43g)。

【0088】収率

融点(℃) : 68.8~73.8

NMR(δ , CDCl₃): 7.05-7.35(m, 10H), 6.25-6.52(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72-4.88(m, 2H), 4.18(q, J=14.2Hz, J=7.02Hz, 2H), 3.85-4.08(m, 1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=8.3Hz, 1H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.17-2.58(m, 2H), 1.25-1.68(m, 4H), 1.21-1.27(m, 3H)

 R_f R₁ 0.62 R_f 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボニル)(L)-フェニルアラニンエチルエステル
参考例2で得られた化合物(1.71g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーでジアステレオマーを分離した。

【0089】融点(℃) : 121.5~126.1 カラムで光に分取

20 NMR(δ , CDCl₃): 7.05-7.48(m, 10H), 6.05-6.48(m, 1H), 5.11(d, J=3.87Hz, 2H), 4.78-4.88(m, 1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.80-4.15(m, 2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=6.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(m, 1H), 1.35-1.90(m, 4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

 R_f R₁ 0.50 R_f 0.62

融点(℃) : 115.1~115.9 カラムで先に分取

NMR(δ , CDCl₃): 7.05-7.40(m, 10H), 5.93-6.28(m, 1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 4.18(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(m, 2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(m, 2H), 2.17-2.33(m, 1H), 1.35-1.95(m, 4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

 R_f R₁ 0.50 R_f 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルアラニンエチルエステル
参考例3で得られた化合物(3.18g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.78g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(5.03g)

融点(℃) : 100.0~105.6

40 NMR(δ , CDCl₃): 7.04-7.44(m, 10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.8Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 2H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H)

 R_f R₁ 0.45 R_f 0.50

50 実施例9 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニルビ

81

1-(リジン-2-カルボニル) L-フェニルアラニンエチルエステル

L-ベンジルオキシカルボニルプロリン (7. 40 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5. 52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (6. 44 g)

融点 (℃) : 64.8~70.4

NMR (δ , CDCl₃) : 7.00~7.40 (m, 11H), 5.05~5.17 (m, 2H), 4.81 (q, J=14.16Hz, J=6.96Hz, 1H), 4.08~4.38 (m, 3H), 3.35~3.50 (m, 2H), 2.95~3.20 (m, 2H), 1.82 (brs, 2H), 1.20~1.28 (m, 3H)

R_f R_i 0.50

R_d 0.57

実施例10 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニル) アセチジン-2-カルボニル) L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物 (1. 90 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1. 85 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2. 27 g)

融点 (℃) : 70.3~72.1

NMR (δ , CDCl₃) : 7.10~7.34 (m, 11H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (q, J=14.13Hz, J=6.81Hz, 1H), 4.67 (t, J=8.19Hz, 1H), 4.16 (q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95 (q, J=16.20Hz, J=7.92Hz, 1H), 3.80 (q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19 (dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.86Hz, J=6.96Hz, 1H), 2.20~2.50 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.11Hz, 3H)

R_f R_i 0.47

R_d 0.58

実施例11 N-(1-ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-4-カルボニル) -(L)-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3. 78 g) 及びL-バリンエチルエステル (2. 49 g) の無水テトラヒドロフラン (10.0 ml) 溶液に、氷冷攪拌下カルボニルジイミダゾール (2. 78 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。

酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄、水層は酢酸エチルで再抽出し、合われた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た (1. 67 g)。

(0090) 収率

融点 (℃) : 油状

NMR (δ , CDCl₃) : 7.27~7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.97 (d, 8.2Hz, 1H), 4.44 (dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10~4.30 (m, 2H), 3.33~3.62 (m, 8H), 2.05~2.22 (m, 1H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H), 0.95 (d, 6.9Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_i 0.39

R_d 0.52

実施例12 N-(1-ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2. 58 g) と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2. 43 g) を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0. 337 g)

融点 (℃) : 107.0~108.6

NMR (δ , CDCl₃) : 7.27~7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (q, 7.1Hz, 2H), 3.30~3.63 (m, 8H), 1.25~2.06 (m, 10H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

R_f R_i 0.31

R_d 0.49

実施例13 N-(1-ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボニル) -(L)-ロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3. 20 g) と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2. 39 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (4. 72 g)

融点 (℃) : 油状

NMR (δ , CDCl₃) : 7.26~7.40 (m, 5H), 5.91 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18 (q, 7.1Hz, 2H), 4.10~4.30 (m, 2H), 2.77~2.95 (m, 2H), 2.31 (tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45~1.92 (m, 7H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H), 0.912 (d, 6.1Hz, 3H), 0.937 (d, 6.2Hz, 3H)

R_f R_i 0.43

R_d 0.52

実施例14 N-(1-ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボニル) -(L)-ロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2. 63 g) と、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (1. 82 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3. 35 g)

融点 (℃) : 油状

NMR (δ , CDCl₃) : 7.25~7.40 (m, 5H), 6.00 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59~4.68 (m, 1H), 4.10~4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75~2.93 (m, 2H), 2.32 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.44~1.96 (m, 7H), 0.93 (d, 5.3Hz, 6H)

R_f R_i 0.39

R_d 0.49

実施例15 N-(1-ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボニル) -(L)-ロイシン-t-c-アブチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2. 63 g) と、L-ロイシン-t-アブチルエステル塩酸塩 (2. 23 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2. 84 g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.42(m, 5H), 5.81-5.92(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(dt, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.08-4.30(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.99(m, 7H), 0.94(d, 6.2Hz, 6H)

Rf R_f 0.51

R_e 0.56

実施例16 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルアラニンtert-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(1.29g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃) : 87.4~88.3

NMR(δ , CDCl₃) : 7.09-7.42(m, 10H), 5.90-5.98(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.71-4.79(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.02-3.18(m, 2H), 3.70-3.91(m, 2H), 2.23(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.88(m, 4H), 1.43(s, 9H)

Rf R_f 0.50

R_e 0.59

実施例17 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)グリシンエチルエ斯特ル
参考例3で得られた化合物(3.24g)と、グリシンエチルエ斯特ル塩酸塩(1.72g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.63g)

融点(℃) : 98.1~100.6

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.45(m, 5H), 5.95-6.08(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34(m, 2H), 4.03(d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.94(m, 4H), 1.29(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.26

R_e 0.40

実施例18 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルグリシンメチルエ斯特ル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-フェニルグリシンエチルエ斯特ルp-トルエンスルホン酸塩(3.37g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.50g)

融点(℃) : 115.1~116.1

NMR(δ , CDCl₃) : 7.23-7.45(m, 10H), 6.46(d, 6.8Hz, 1H), 5.56(d, 7.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05~4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75~2.95(m, 2H), 2.34(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.95(m, 4H)

Rf R_f 0.39

R_e 0.54

実施例19 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ビペリジン)ザルコシンメチルエ斯特ル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、ザルコシ

ンヌチルエステル塩酸塩(1.34g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.57g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.26-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.32(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.69-2.99(m, 3H), 1.60-1.85(m, 4H)

Rf R_f 0.33

R_e 0.36

実施例20 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-アラニンエチルエ斯特ル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-アラニンエチルエ斯特ル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.63g)

融点(℃) : 95.0~98.0

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.43(m, 5H), 6.01-6.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.30(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.95(m, 4H), 1.40(d, 7.1Hz, 3H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R_f 0.32

R_e 0.46

実施例21 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-β-アラニンエチルエ斯特ル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、β-アラニンエチルエ斯特ル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.49g)

融点(℃) : 101.9~103.4℃

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.41(m, 5H), 6.10-6.21(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.16(q, 7.2Hz, 2H), 4.08-4.30(m, 2H), 3.52(dt, 5.8Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91(m, 2H), 2.52(t, 5.9Hz, 2H), 2.22(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88(m, 4H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R_f 0.20

R_e 0.36

実施例22 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエ斯特ル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-バリンエチルエ斯特ル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.20μ)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.27-7.42(m, 5H), 6.04(d, 8.7Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31(m, 4H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.00-2.24(m, 1H), 1.60-1.92(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 7.0Hz, 3H)

Rf R_f 0.42

R_e 0.53

実施例23 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(D)-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、D-バリンエチルエステル塩酸塩(0.91g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.66g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.45(m, 5H), 5.98(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.06-4.33(m, 4H), 2.74-2.98(m, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09-2.24(m, 1H), 1.59-1.95(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R_e 0.41R_d 0.55

実施例24 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-イソロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-イソロイシンメチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.75g)

融点(℃)：101.9-103.4

NMR(δ , CDCl₃) : 7.26-7.41(m, 5H), 6.03(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.61(dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.33(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 5H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.08-1.23(m, 1H), 0.92(1.7.4Hz, 3H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R_e 0.40R_d 0.52

実施例25 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-ノルロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-ノルロイシンエチルエステル塩酸塩(0.978g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55g)

融点(℃)：78.8-79.6

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.45(m, 5H), 6.03(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.07-4.31(m, 4H), 2.73-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94(m, 6H), 1.28(t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41(m, 4H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

Rf R_e 0.40R_d 0.57

実施例26 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジルセリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-O-ベンジル-セリンエチルエステル塩酸塩(1.30g)

を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1. 92g)

融点(℃)：113.0～114.4

NMR(δ , CDCl₃) : 7.20-7.45(m, 10H), 6.31(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.71(dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57(m, 2H), 4.20(q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33(m, 2H), 3.61-3.95(m, 2H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_e 0.42R_d 0.54

実施例27 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-エチルシスティインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-S-エチルシスティインエチルエステル塩酸塩(1.07g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.59g)

融点(℃)：104.1～109.5

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.46(m, 5H), 6.25-6.38(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.78(dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36(m, 2H), 2.72-3.10(m, 4H), 2.52(q, 7.4Hz, 2H), 2.35(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99(m, 4H), 1.30(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.4Hz, 3H)

Rf R_e 0.41R_d 0.55

実施例28 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-ベンジルシスティインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-S-ベンジルシスティインエチルエステル塩酸塩(2.76g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.11g)

融点(℃)：79.2～79.8

NMR(δ , CDCl₃) : 7.21-7.42(m, 10H), 6.16(d, 7.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.73-4.81(m, 1H), 4.07-4.32(m, 4H), 3.69(s, 2H), 2.75-2.99(m, 4H), 2.26(t, 11.11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_e 0.45R_d 0.54

実施例29 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-チロシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-チロシンエチルエステル塩酸塩(2.46g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.00g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃) : 7.26-7.42(m, 5H), 6.92(d, 8.4Hz, 2H), 6.73(d, 8.5Hz, 2H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.78-4.87(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.08-4.27(m, 2H),

87

2.95-3.15(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.25(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

R_f R₁ 0.20

R₂ 0.48

実施例30 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-O-ベンジルチロシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(4.29g)

融点(℃) : 93.1~95.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.85-7.01(m, 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.78-4.89(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85(m, 4H)

R_f R₁ 0.38

R₂ 0.53

実施例31 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 8.12-8.21(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.05-7.45(m, 8H), 6.91-6.99(m, 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.41(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.18(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.82(m, 4H)

R_f R₁ 0.24

R₂ 0.46

実施例32 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノーアクリル酸-エチルエステル

実施例28で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(3.0ml)溶液に攪拌下3.5%過酸化水素水溶液を加え、50℃で一夜攪拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物のアセトニトリル(5.0ml)溶液に、炭酸カリウム(2.76mg)を加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで戻し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-H₂Oに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物質として得た(3.5mg)。

88

[0091] 融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.81(s, 1H), 7.19-7.45(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38(m, 2H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.38(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98(m, 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

R_f R₁ 0.25

R₂ 0.57

実施例33 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80(m, 2H), 2.80-2.99(m, 2H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.60-2.35(m, 8H)

R_f R₁ 0.32

R₂ 0.33

実施例34 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20(m, 3H), 4.03-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.47(m, 2H), 2.70-3.03(m, 2H), 2.44-2.70(m, 1H), 1.52-2.00(m, 4H)

R_f R₁ 0.40

R₂ 0.46

実施例35 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエ斯特ル塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92(m, 0.35H), 4.68-4.78(m, 0.65H), 3.90-4.36(m, 4H), 3.97(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00(m, 3H), 2.10-2.47(m, 2H), 1.53-1.90(m, 4H)

R_f R₁ 0.26

R₂ 0.29

50 実施例36 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

89

ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 71g)と、D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 52g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.40

R₂ 0.47

実施例37 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 94g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 77g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

Rf R₁ 0.31

R₂ 0.42

実施例38 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 42g)と、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 27g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.48(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.96(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 8H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.27

R₂ 0.38

実施例39 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 32g)と、アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩(1. 84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 20g)

融点(℃) : 76.9~81.7

NMR(δ , CDCl₃) : 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.28

R₂ 0.46

実施例40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0. 93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0. 70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 88g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.08(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

20 Rf R₁ 0.38

R₂ 0.52

実施例41 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0. 71g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0. 50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 73g)

融点(℃) : 82.7~84.7

30 NMR(δ , CDCl₃) : 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.00(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.35

R₂ 0.52

実施例42 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0. 826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 11g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃) : 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 1.1Hz, 3.8Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.55

R₂ 0.60

50 実施例43 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

91

ペリジン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.73g)

融点(℃) : 112.5 ~ 115.9

NMR(δ , CDCl₃): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.36

R_e 0.56

実施例4 4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.32g)

融点(℃) : 141.4 ~ 146.9

NMR(δ , CDCl₃): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.35

R_e 0.58

実施例4 5 N-(1-シクロヘキサンカルボニル-4-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1.13g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエ斯特ル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 22H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.19

R_e 0.39

実施例4 6 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1.20g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエ斯特ル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.18g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.41-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15

92

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R_f 0.18

R_e 0.40

実施例4 7 N-(1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエ斯特爾塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.16

R_e 0.35

実施例4 8 N-(1-(N-フェニル-カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエ斯特爾塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃) : 182.2 ~ 184.9

NMR(δ , CDCl₃): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.10

R_e 0.42

実施例4 9 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエ斯特爾塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.17g)

融点(℃) : 155.3 ~ 159.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_f 0.47

R_e 0.59

実施例5 0 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-ブロリル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1.80g)と、1-

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.95-5.23(m, 2H), 4.25-4.78(m, 2H), 4.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 2H)

R_f R: 0.12

R_d: 0.21

実施例51 N-(1-(L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例13で得られた化合物(1.67g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.92g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.24g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.72-5.27(m, 4H), 4.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

R_f R: 0.17

R_d: 0.39

実施例52 N-(1-エトキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例14で得られた化合物(1.01g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80g)

融点(℃)：110.8～111.7

NMR(δ , CDCl₃): 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13(q, 7.1Hz, 2H), 4.03-4.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.09(m, 6H)

R_f R: 0.25

R_d: 0.40

実施例53 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例15で得られた化合物(1.15g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.03g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.19(m, 2H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.08(m, 14

R_f R: 0.30

R_d: 0.48

実施例54 N-(1-アセチルビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例16で得られた化合物(0.856g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.55g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

R_f R: 0.06

R_d: 0.08

実施例55 N-(1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-ビロリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)のクロロホルム溶液に氷冷攪拌下ビロリジン(3.06ml)、トリエチルアミン(1.71ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.35g)を順次加えた。一夜攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0.45g)を得た。

【0092】融点(℃)：88.0～88.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 8H)

R_f R: 0.21

R_d: 0.22

実施例56 N-(1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、チアゾリジン(2.18g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.17g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.15(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

R_f R: 0.37

R_d: 0.41

実施例57 N-(1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-ビペリジン

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、ビペリジ

95

ン (2.09 g) を用いて、実施例 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.60 g)

融点 (℃) : 69.6~72.4

NMR (δ , CDCl₃): 7.26~7.40 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10~4.32 (m, 2H), 3.34~3.64 (m, 4H), 2.75~2.96 (m, 2H), 2.60~2.71 (m, 1H), 1.49~1.90 (m, 10H)

Rf R_f 0.35

R_e 0.39

実施例 5 8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-モルホリン

参考例 3 で得られた化合物 (3.21 g) と、モルホリン (1.06 g) を用いて、実施例 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.32 g)

融点 (℃) : 84.7~87.7

NMR (δ , CDCl₃): 7.28~7.40 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10~4.32 (m, 2H), 3.40~3.72 (m, 8H), 2.77~2.96 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.60~1.91 (m, 4H)

Rf R_f 0.24

R_e 0.25

実施例 5 9 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルビロリジン
水素化ホウ素リチウム (5.47 mg) の無水テトラヒドロフラン (5.0 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下実施例 3 の化合物 (1.5 g) の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール (5 ml) を滴下した。3時間攪拌後反応液に水 (1.5 ml) を加え、減圧下濃縮した。残留物をクロロホルム-1N 塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出 (2回) し、先の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりプロリノール誘導体 (1.17 g) を得た。プロリノール誘導体 (0.66 g) の無水ジメチルスルホキシド (1.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.13 ml) を加え次いでビペリジン-ニ酸化イオウ (1.29 g) の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。3.0分間攪拌後反応溶液を冰水にあけ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル層を 10% - クエン酸水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 (0.56 g) を得た。油状物質。

[0093] NMR (δ , CDCl₃): 9.48~9.59 (m, 1H), 7.22~7.45 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.10~4.55 (m, 3H), 3.53~3.72 (m, 2H), 2.52~3.00 (m, 3H), 1.60~2.35 (m, 8H)

Rf R_f 0.19

R_e 0.23

実施例 6 0 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルチアゾリジン

実施例 3 4 で得られた化合物 (0.30 g) を用いて、

96

実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.28 g)

融点 (℃) : 油状

NMR (δ , CDCl₃): 9.45 (s, 1H), 7.23~7.44 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.93~5.02 (m, 1H), 4.52~4.75 (m, 2H), 4.10~4.37 (m, 2H), 3.12~3.40 (m, 2H), 2.59~3.00 (m, 3H), 1.45~1.94 (m, 4H)

Rf R_f 0.20

R_e 0.36

10 実施例 6 1 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゼチジン
実施例 3 5 で得られた化合物 (0.70 g) を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.33 g)

融点 (℃) : 油状

NMR (δ , CDCl₃): 9.70~9.85 (m, 1H), 7.25~7.45 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.50~5.05 (m, 1H), 3.85~4.35 (m, 4H), 2.20~3.00 (m, 5H), 1.55~1.95 (m, 4H)

Rf R_f 0.12

R_e 0.10

実施例 6 2 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-ビペリジン-アミド

参考例 4 1 で得られた化合物 (3.945 g) のクロロホルム溶液を塩冰で-10℃に冷却し、攪拌下トリエチルアミン (1.4 ml) 次いでクロロ炭酸エチル (0.966 ml) を加えた。1.5分間攪拌後ビペリジン (0.989 ml) を加え、-10℃で3.0分間攪拌後、室温に戻してさらに9.0分間攪拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5% NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.81 g) を得た。

[0094] 融点 (℃) : 118.9~120.6

NMR (δ , CDCl₃): 7.25~7.42 (m, 5H), 6.68 (d, 7.7Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.00~5.13 (m, 1H), 4.10~4.33 (m, 2H), 3.35~3.61 (m, 4H), 2.80~2.98 (m, 2H), 2.38~2.61 (m, 2H), 2.11 (t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.45~2.08 (m, 12H)

40 Rf R_f 0.22

R_e 0.29

実施例 6 3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-ビロリジン-アミド

参考例 4 1 で得られた化合物 (3.95 g) と、ビロリジン (0.711 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (4.18 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR (δ , CDCl₃): 7.25~7.42 (m, 5H), 6.50~6.63 (m, 1H), 5.

97

12(s, 2H), 4.80-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

R_f R_i 0.10R_d 0.15

実施例64 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-メチオニン-チアゾリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、チアゾリジン(0.892g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.88-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

R_f R_i 0.18R_d 0.32

実施例65 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-バリン-ビロリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(2.50g)と、参考例36で得られた化合物(1.62g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_i 0.12R_d 0.24

実施例66 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-バリン-チアゾリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(0.782g)と、参考例37で得られた化合物(0.56g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.43-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

R_f R_i 0.17R_d 0.39

実施例67 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

98

ペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-プロリン-ビロリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、ビロリジン(0.30g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.58-2.38(m, 12H)

R_f R_i 0.05R_d 0.07

実施例68 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-プロリン-チアゾリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、チアゾリジン(0.371g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23g)

融点(℃)：油状

20 NMR(δ , CDCl₃): 7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.84(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

R_f R_i 0.12R_d 0.16

実施例69 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-チオプロリン-ビロリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、ビロリジン(0.361g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 6H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 8H)

R_f R_i 0.09R_d 0.18

実施例70 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-{(L)}-チオプロリン-チアゾリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

R_f R_i 0.18R_d 0.32

実施例71 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ビロリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、ビロリジン(0.361g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.04g)

融点(℃) : 187.9 ~ 189.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.60(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.08-4.37(m, 2H), 3.28-3.65(m, 4H), 2.71-2.97(m, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.21-2.10(m, 18H)

Rf R₁ 0.05

R₂ 0.11

実施例72 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃) : 184.1 ~ 187.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.09-4.35(m, 2H), 3.84(t, 6.3Hz, 2H), 2.93(t, 6.3Hz, 2H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.35(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.23-2.08(m, 14H)

Rf R₁ 0.14

R₂ 0.29

実施例73 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-ビロリジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、ビロリジン(0.074g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.34g)

融点(℃) : 167.9 ~ 169.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.44(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 3.55(t, 6.8Hz, 4H), 2.74-2.92(m, 2H), 2.25(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.04(m, 14H)

Rf R₁ 0.07

R₂ 0.09

実施例74 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-チアゾリジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、チアゾリジン(0.100g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.14g)

融点(℃) : 142.1 ~ 144.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.27-7.41(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.10-4.31(m, 2H), 3.87(t, 6.3Hz, 2H), 3.01(t, 6.3Hz, 2H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.26(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.51-1.91(m, 10H)

Rf R₁ 0.09

R₂ 0.18

実施例75 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイル)-

ル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-(L)-プロリン-ビロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.28g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.21-7.39(m, 5H), 4.70-5.02(m, 1H), 4.64(dd, 8.1Hz, 3.9Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.04-4.15(m, 2H), 3.30-3.95(m, 6H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.51-2.65(m, 1H), 1.67-2.36(m, 12H)

Rf R₁ 0.03

R₂ 0.01

実施例76 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-(L)-プロリン-ビロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(3.24g)と、参考例38で得られた化合物(2.10g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.25g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.13-7.35(m, 5H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.30-3.92(m, 7H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.50-2.79(m, 3H), 1.55-2.35(m, 12H)

Rf R₁ 0.08

R₂ 0.06

実施例77 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-(L)-プロリン-ビロリジン-アミド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.63(d, 15.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 4.62-4.70(dd, 8.1Hz, 3.8Hz, 1H), 3.95-4.80(m, 2H), 3.31-3.86(m, 6H), 2.78-3.30(m, 2H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.69-2.37(m, 12H)

Rf R₁ 0.04

R₂ 0.02

実施例78 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ビロリジン-アミド

参考例47で得られた化合物(1.89g)と、ビロリジン(0.353g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.99g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.21-7.40(m, 5H), 5.70(s, 1H), 4.78-4.95(m, 2H), 4.42(d, 4.4Hz, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.30-3.61(m, 4H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.35(t, 11.5Hz, 3.8Hz)

101

1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R: 0.03

R_g: 0.02

実施例7 9 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例4 8で得られた化合物(1.95g)と、ピロリジン(0.368g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.35g)

融点(℃): 215.4 ~ 218.8

NMR(δ , CDCl₃): 7.65(d, 15.5Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.49-4.85(m, 1H), 4.02-4.35(m, 1H), 2.60-3.65(m, 6H), 2.47(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20-2.11(m, 18H)

Rf R: 0.04

R_g: 0.03

実施例8 0 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例4 9で得られた化合物(1.38g)と、ピロリジン(0.257g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃): 173.8 ~ 174.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.14-7.35(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 3.25-3.68(m, 4H), 2.86-3.07(m, 3H), 2.51-2.78(m, 3H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R: 0.06

R_g: 0.05

実施例8 1 N-(1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジンアミド

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、参考例3 6で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.00g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.48(m, 5H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-4.85(m, 1H), 3.55-3.97(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.70-3.15(m, 2H), 2.43(t, 11.0Hz, 4.1Hz, 1H), 1.55-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.07

R_g: 0.09

実施例8 2 N-(1-フェニルアセチル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例2 0で得られた化合物(1.24g)と、参考例3 6で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26g)

融点(℃): 非晶質

102

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.42(m, 5H), 6.22-6.36(m, 1H), 4.59(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.67(m, 1H), 3.83-3.96(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.32-3.55(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.60-2.78(m, 1H), 2.32(t, 11.11.2Hz, 3.7Hz, 1H), 1.38-2.07(m, 9H), 0.94(d, 6.7Hz, 3H), 0.89(dd, 6.7Hz, 2.9Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R_g: 0.07

実施例8 3 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例1 8で得られた化合物(1.44g)と、参考例3 6で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.07-7.28(m, 5H), 6.24(d, 8.7Hz, 1H), 4.54(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.45-4.61(m, 1H), 3.69-3.83(m, 1H), 3.28-3.69(m, 4H), 2.78-2.98(m, 3H), 2.43-2.69(m, 3H), 2.28(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.37-2.02(m, 9H), 0.88(d, 6.8Hz, 3H), 0.83(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R_g: 0.07

実施例8 4 N-(1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例2 1で得られた化合物(1.38g)と、参考例3 6で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.60g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.15-7.35(m, 5H), 6.31(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.53-4.66(m, 1H), 3.58-3.85(m, 2H), 3.36-3.56(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.68(t, 7.4Hz, 2H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.32(t, 7.4Hz, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.55-2.10(m, 1H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R_g: 0.09

実施例8 5 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例1 9で得られた化合物(1.43g)と、参考例3 6で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.64(d, 15.5Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.40(d, 8.9Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.00-4.79(m, 2H), 3.36-3.77(m, 4H), 2.61-3.35(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 4.0Hz,

50

103

1H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H)

R_f R_i 0.06

R_d 0.07

実施例86 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例22で得られた化合物(1.47g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.88g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.96(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-5.78(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_i 0.06

R_d 0.09

実施例87 N-(1-(3-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例23で得られた化合物(1.47g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74μ)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.57(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.40(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.35(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_i 0.06

R_d 0.09

実施例88 N-(1-(4-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例24で得られた化合物(1.47g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.95g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.59(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H), 7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.00-4.25(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.36-3.58(m, 3H), 2.

104

64-3.32(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_i 0.05

R_d 0.08

実施例89 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.70g)

融点(℃)：192.8～193.8

NMR(δ , CDCl₃): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H), 4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m, 2H), 2.32(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

R_f R_i 0.03

R_d 0.02

20 実施例90 N-(1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.58(m, 3H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_i 0.02

R_d 0.06

実施例91 N-(1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例25で得られた化合物(1.41g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d, t, 1.5Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.7-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

50 R_f R_i 0.06

105

 R_f 0.11

実施例92 N-[(1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例26で得られた化合物(1.41g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86g)

融点(℃) : 200.1 ~ 202.4

NMR(δ , CDCl₃): 7.46(1, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30(m, 2H), 6.99(dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.39(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.60-3.73(m, 1H), 3.35-3.55(m, 3H), 2.86-3.02(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

 R_f R_a 0.03 R_g 0.09

実施例93 N-[(1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例27で得られた化合物(1.41g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.08g)

融点(℃) : 215.3 ~ 218.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.35(m, 5H), 6.55(s, 1H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15(m, 2H), 3.62-3.73(m, 1H), 3.37-3.55(m, 3H), 2.87-3.02(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

 R_f R_a 0.03 R_g 0.06

実施例94 N-[(1-(1-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例28で得られた化合物(1.42g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.89g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.74-7.95(m, 3H), 7.33-7.64(m, 4H), 6.30-6.48(m, 1H), 4.83-4.99(m, 1H), 4.55-4.67(m, 1H), 3.60-3.76(m, 1H), 3.34-3.60(m, 4H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.34-2.50(m, 1H), 1.50-2.13(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

 R_f R_a 0.08 R_g 0.09

実施例95 N-[(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

106

参考例29で得られた化合物(1.42g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.80g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.82-7.95(m, 4H), 7.45-7.58(m, 3H), 6.36(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00(m, 1H), 3.60-4.15(m, 2H), 3.35-3.60(m, 3H), 2.80-3.20(m, 1H), 2.38-2.52(m, 1H), 1.10-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

 R_f R_a 0.08 R_g 0.10

実施例96 N-[(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)メチル]カルバミン酸ビロリジンアミド

参考例46で得られた化合物(2.57g)の酢酸エチル(15ml)溶液にNa₂CO₃(1.59g)の水溶液(15ml)を加えた。塩水で-10℃に冷却し、攪拌しながらクロロム酸フェニル(1.88ml)を加え、さらに1時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結晶(1.0g)のクロロム酸溶液に、氷冷攪拌下ビロリジン(0.426ml)を加えた。一夜攪拌後、さらにビロリジン(0.426ml)を加え、一夜攪拌した。

反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物(0.737g)を得た。

【0095】融点(℃) : 137.4 ~ 138.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.27-7.43(m, 5H), 5.15-5.37(m, III), 5.15(s, 2H), 4.08(m, 2H), 3.25-3.70(m, 12H), 1.80-2.00(m, 4H)

 R_f R_a 0.06 R_g 0.06

40 実施例97 N-[(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.76g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.3Hz, 2H), 6.26(d, 8.8Hz, 1H), 4.58(dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.82(m, 3H), 3.32-3.53(m, 3H), 2.44(s, 3H), 2.25-2.45

107

(m, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, J=6.7Hz, 3H), 0.86(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_d 0.18

R_e 0.25

実施例9 8 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸ビロリジンアミド

参考例3 0で得られた化合物(2.2g)と、参考例3 2で得られた化合物(1.79g)を用いて、実施例6 2に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.9g)

融点(℃) : 108.7 ~ 109.5

NMR(δ, CDCl₃) : 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

R_f R_d 0.05

R_e 0.07

実施例9 9 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例3 0で得られた化合物(2.2g)と、参考例3 3で得られた化合物(1.98g)を用いて、実施例6 2に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.7g)

融点(℃) : 151.1 ~ 152.0

NMR(δ, CDCl₃) : 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10(t, J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) R_f R_d

0.10

R_e 0.13

実施例1 0 0 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸ビロリジンアミド

参考例3 1で得られた化合物(0.5g)と、参考例3 2で得られた化合物(0.359g)を用いて、実施例6 2に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.4g)

融点(℃) : 58.3 ~ 61.0

NMR(δ, CDCl₃) : 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.45(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-2.90(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

R_f R_d 0.10

R_e 0.11

実施例1 0 1 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例3 1で得られた化合物(0.5g)と、参考例3 3で得られた化合物(0.397g)を用いて、実施例6 2に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.3g)

融点(℃) : 61.3 ~ 65.6

NMR(δ, CDCl₃) : 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.98(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.55-2.05(m, 4H)

108

R_f R_d 0.18

R_e 0.22

実施例1 0 2 E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3 0で得られた化合物(1.1g)と、参考例3 4で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.74g)
収率

10 融点(℃) : 149.7 ~ 151.1

NMR(δ, CDCl₃) : 7.30-7.45(m, 6H), 7.24(d, J=13.8Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.85-2.05(m, 4H)

R_f R_d 0.06

R_e 0.10

実施例1 0 3 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3 5で得られた化合物(845mg)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷攪拌下ジクロヘキシリ

20 カルボジイミド(1.23g)を少量ずつ加えた。30分間攪拌後参考例3 0で得られた化合物(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た(0.28g)。

【0096】収率

融点(℃) : 油状

30 NMR(δ, CDCl₃) : 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-2.05(m, 4H)

R_f R_d 0.06

R_e 0.05

実施例1 0 4 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3 1で得られた化合物(1.53g)と、参考例3 4で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl₃) : 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 2.63(tt, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.10(m, 8H)

R_f R_d 0.07

R_e 0.10

50 実施例1 0 5 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニ

109

ルーピペリジン-4-カルボニル)-アクリル酸ビロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(2.3g)と、参考例35で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例103に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=13Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4Hz), 3.18(dd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(dd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.58(tt, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 8H)

R_f R_e 0.08

R_b 0.07

実施例106 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジンアミド

参考例36で得られた化合物(0.85g)及び参考例30で得られた化合物(1.10g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷攪拌下カルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。

[0097] 収率

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃) : 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(dd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 1H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_e 0.11

R_b 0.17

実施例107 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルビロリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-2.38(m, 14H)

R_f R_e 0.14

R_b 0.19

実施例108 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-

110

ビペラジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃) : 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.34(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

R_f R_e 0.15

R_b 0.43

実施例109 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルビロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例39で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリール誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃) : 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.20(m, 10H)

R_f R_e 0.11

R_b 0.22

実施例110 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例40で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ , CDCl₃) : 9.48(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.60(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.34(dd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.50-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

R_f R_e 0.10

R_b 0.32

実施例111 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2-ホルミルビロリジンアミド

参考例42で得られた化合物(2.38g)と、L-ブ

111

ロリノール（0. 607 g）を用いて、実施例6 2に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 22 g）

融点（℃）：油状

NMR(δ , CDCl₃): 9. 52(s, 1H), 7. 25-7. 41(m, 5H), 5. 12(s, 2H), 4. 54-4. 72(m, 2H), 4. 07-4. 35(m, 2H), 3. 48-3. 95(m, 4H), 2. 72-2. 95(m, 2H), 2. 49-2. 65(m, 1H), 1. 40-2. 32(m, 12H)

Rf R_f 0.07

R_d 0.07

実施例1 1 2 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-プロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例4 2で得られた化合物（2. 31 g）と、L-チオプロリノール（0. 802 g）を用いて、実施例5 5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（1. 82 g）

融点（℃）：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9. 45-9. 60(m, 1H), 7. 25-7. 45(m, 5H), 5. 12(s, 2H), 4. 33-5. 45(m, 4H), 4. 05-4. 33(m, 2H), 3. 53-3. 83(m, 2H), 2. 70-3. 53(m, 4H), 2. 45-2. 65(m, 1H), 1. 50-2. 45(m, 8H)

Rf R_f 0.06

R_d 0.11

実施例1 1 3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-チオプロリン-2-ホルミルビロリジン-アミド

参考例4 3で得られた化合物（3. 33 g）と、L-ブロリノール（0. 809 g）を用いて、実施例6 2に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 57 g）

融点（℃）：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9. 52(s, 1H), 7. 25-7. 45(m, 5H), 5. 12(s, 2H), 5. 05(t, 7. 3Hz, 1H), 4. 55-4. 77(m, 3H), 4. 07-4. 34(m, 2H), 3. 50-3. 98(m, 2H), 3. 12-3. 45(m, 2H), 2. 75-3. 00(m, 2H), 2. 54-2. 70(m, 1H), 1. 50-2. 28(m, 8H)

Rf R_f 0.08

R_d 0.16

実施例1 1 4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-チオプロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例4 3で得られた化合物（4. 40 g）と、L-チオプロリノール（1. 46 g）を用いて、実施例5 5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（1. 50 g）

融点（℃）：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9. 45-9. 58(m, 1H), 7. 25-7. 43(m, 5H), 5. 12(s, 2H), 4. 10-5. 50(m, 8H), 2. 50-3. 60(m, 7H), 1. 45-2. 10(m, 4H)

Rf R_f 0.10

R_d 0.29

実施例1 1 5 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-アミノシクロヘキサンカルボン酸-2-ホルミルビロリジン-アミド

参考例4 4で得られた化合物（2. 45 g）と、L-ブロリノール（0. 607 g）を用いて、実施例5 5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 137 g）

融点（℃）：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9. 48(s, 1H), 7. 25-7. 46(m, 5H), 5. 70(s, 1H), 5. 12(s, 2H), 4. 40-4. 51(m, 1H), 4. 09-4. 39(m, 2H), 3. 42-3. 67(m, 2H), 2. 70-3. 00(m, 2H), 2. 36(dd, 11. 5Hz, 3. 7Hz, 1H), 1. 20-2. 20(m, 18H)

Rf R_f 0.10

R_d 0.18

実施例1 1 6 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-L-バリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例2 9で得られた化合物（4. 76 g）と、参考例4 0で得られた化合物（4. 37 g）を用いて、実施例6 2に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（1. 26 g）

融点（℃）：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9. 51(s, 1H), 7. 80-8. 00(m, 4H), 7. 44-7. 67(m, 3H), 6. 11-6. 29(m, 1H), 4. 30-5. 08(m, 5H), 3. 60-4. 20(m, 1H), 2. 80-3. 50(m, 4H), 2. 30-2. 53(m, 1H), 1. 40-2. 20(m, 5H), 1. 07(d, 6. 8Hz, 3H), 0. 98(d, 6. 7Hz, 3H)

Rf R_f 0.06

R_d 0.15

実施例1 1 7 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-バリン-2-ホルミルビロリジン-アミド

実施例1 1で得られた化合物（1. 45 g）を参考例7

40 に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸とL-ブロリノール（0. 361 g）を用いて、実施例6 2に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例5 9に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 80 g）

融点（℃）：非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9. 52(d, 1. 6Hz, 1H), 7. 27-7. 45(m, 5H), 5. 15(s, 3H), 4. 48-4. 57(m, 1H), 3. 30-3. 70(m, 9H), 1. 85-2. 20(m, 5H), 1. 05(d, 6. 7Hz, 3H), 0. 96(d, 6. 7Hz, 3H)

Rf R_f 0.09

R_d 0.18

113

実施例 118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ビペラジン-4-カルボニル)-ブロピオン酸-2-ホ
ルミルビロリジン-アミド

参考例 50 で得られた化合物(3 g)とL-プロリノー
ル(0.946 g)を用いて、実施例 62 に準ずる方法
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導
体を用いて、実施例 59 に準ずる方法で標記化合物を得
た。(1.1 g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 9.49(d, J=3Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H),
5.14(s, 2H), 4.40-4.45(m, 1H), 3.45-3.70(m, 10H), 3.5
0-3.90(m, 4H), 1.90-2.15(m, 4H)

R_f R_i 0.09

R_d 0.08

実施例 119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-
ビペリジン-1-カルボニル)-ブロピオン酸-2-ホ
ルミルビロリジン-アミド

参考例 51 で得られた化合物(1.7 g)と、L-プロ
リノール(0.606 g)を用いて、実施例 62 に準ず
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノー
ル誘導体を用いて、実施例 59 に準ずる方法で標記化合物
を得た。(0.5 g)

融点(℃)：油状

NMR(δ , CDCl₃) : 9.49(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.13(s,
2H), 4.30-4.45(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.57-3.75(m, 2H),
3.12(t, J=12Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 6

H), 1.57-1.71(m, 2H)

R_f R_i 0.12

R_d 0.12

実施例 120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴
(芳本忠および鶴大典、蛋白質核酸酵素、29, 127
～133(1984)の方法を一部改良して測定した。
即ち、250mU/mI ブロリンエンドペプチダーゼ溶

液 50 μl、被験薬溶液(10%DMSO) 25 μl、
精製水 25 μl 及び 200 mM リン酸緩衝液(pH 7.
0) 350 μl を含む混合液を 37°C で 3 分間加温し
た。反応は 2.5 mM Z-Gly-Pro-pNA 溶液(40%Dioxan) 50 μl を加えて開始し、3
7°C で正確に 10 分間反応した後、10%トリトン X-
100 を含む酢酸緩衝液(pH 4.0) 500 μl を加
えて反応を停止し、410 nm での吸光度(a)を測定
した。

【0098】同時に被験薬溶液の代わりに 10%DMS
O 溶液のみを用いた盲検の吸光度(b)を測定し、プロ
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5
0%阻害に必要な量 [$I C_{50}$] を求めた。

【0099】 [(b-a)/b] × 100

【0100】

【表1】

実施例	$I C_{50}$ (μM)	実施例	$I C_{50}$ (μM)	実施例	$I C_{50}$ (μM)
3	6.0	67	0.12	89	0.55
8	13.0	68	0.10	94	0.075
13	8.3	69	0.25	95	0.0069
20	5.3	70	0.14	107	0.0039
22	4.6	71	0.93	108	0.0020
26	8.5	72	3.50	109	0.00054
29	4.6	75	0.69	110	0.00007
40	3.5	76	0.26	111	0.0011
41	6.4	77	0.24	112	0.0039
59	6.5	79	1.10	113	0.0012
63	0.67	80	2.70	114	0.0015
64	0.59	83	0.24	115	0.0005
65	0.066	85	0.17	117	0.0017
66	0.062	86	0.033	118	0.0057
		116	0.000192	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C	69/4	Z 9279-4H		
	69/757	Z 9279-4H		
	271/38	6917-4H		
	317/24	8217-4H		
	317/44	8217-4H		
C 07 D	205/04	7019-4C		
	207/16	7019-4C		
	207/18	7019-4C		
	211/00	9165-4C		
	211/62	9165-4C		
	211/96	9165-4C		
	223/06	6701-4C		
	225/02	6701-4C		
	243/04	7180-4C		
	401/06	8829-4C		
	413/06	8829-4C		
	417/06	9051-4C		
// A 61 K	31/16	8413-4C		
	31/165	8413-4C		
	31/185	8413-4C		
	31/19	8413-4C		
	31/195	A E D	8413-4C	
	31/215		8413-4C	
	31/22		8413-4C	
	31/235		8413-4C	
	31/255		8413-4C	
	31/395		7475-4C	
	31/40		7475-4C	

(72)発明者 関根 安男
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内
(72)発明者 柴川 昌裕
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72)発明者 稲葉 二郎
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内
(72)発明者 高崎 和彦
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内